

PCT

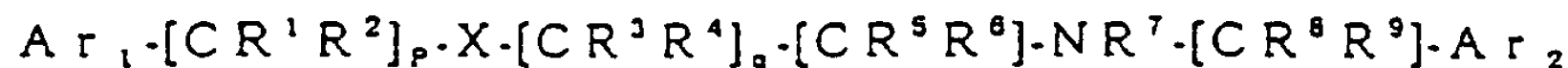
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07C 211/30, 211/29, 211/27, 217/14, 225/16, 237/04, 323/23, 317/26, C07D 209/08, 209/12, 209/14, 307/91, 263/58, 311/30, 215/36, 277/70, 281/10, A61K 31/40, 31/42, 31/35, 31/34, 31/47		A1	(11) 国際公開番号 WO98/01417
			(43) 国際公開日 1998年1月15日(15.01.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/02358		(74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外(YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)	
(22) 国際出願日 1997年7月8日(08.07.97)			
(30) 優先権データ 特願平8/178315 1996年7月8日(08.07.96) JP 特願平8/350393 1996年12月27日(27.12.96) JP 特願平9/107778 1997年4月24日(24.04.97) JP		(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 麒麟麦酒株式会社(KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒104 東京都中央区新川二丁目10番1号 Tokyo, (JP) エヌビーエス・ファーマシウティカルズ・インコーポレイティド (NPS PHARMACEUTICALS, INC.)(US/US) 84108 ユタ州, ソルト・レイク・シティ, チブタ・ウェイ 420番 Utah, (US) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 酒井輝行(SAKAI, Teruyuki)[JP/JP] 高見敦也(TAKAMI, Atsuya)[JP/JP] 鈴木里佳(SUZUKI, Rika)[JP/JP] 〒370-12 群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: CALCIUM RECEPTOR-ACTIVE COMPOUNDS			
(54)発明の名称 カルシウムレセプター活性化化合物			
(57) Abstract Novel calcium receptor-active compounds represented by the following general formula: Ar <sub>1</sub> -[CR <sup>1</sup> R <sup>2</sup> ] <sub>p</sub> -X-[CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup> ] <sub>q</sub> -[CR <sup>5</sup> R <sup>6</sup> ]-NR <sup>7</sup> -[CR <sup>8</sup> R <sup>9</sup> ]-Ar <sub>2</sub> , wherein Ar <sub>1</sub> is selected from the group consisting of aryl, heteroaryl, bis(arylmethyl)amino, bis(heteroaryl-methyl)amino and arylmethyl(heteroarylmethyl)amino; X is selected from the group consisting of oxygen, sulfur, sulfinyl, sulfonyl, carbonyl and amino; R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> , R <sup>7</sup> , R <sup>8</sup> and R <sup>9</sup> represent, for example, each hydrogen or alkyl; Ar <sub>2</sub> is selected from the group consisting of aryl and heteroaryl; p is an integer of from 0 to 6; and q is an integer of from 0 to 14.			

(57) 要約

次式：



[式中、

$Ar_1$ は、アリール、ヘテロアリール、ビス（アリールメチル）アミノ、ビス（ヘテロアリールメチル）アミノおよびアリールメチル（ヘテロアリールメチル）アミノからなる群より選択され；

Xは、酸素、イオウ、スルフィニル、スルホニル、カルボニルおよびアミノからなる群より選択され；

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ および $R^9$ は、例えば水素またはアルキルであり；

$Ar_2$ は、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

pは0-6の整数であり；そして

qは0-14の整数である]

を有する新規なカルシウムレセプター活性化化合物が提供される。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TC	トーゴ
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴス	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴィエトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	チェコ共和国	KR	大 民国	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
		LK	スリランカ	SE	スウェーデン		

## 明 細 書

## カルシウムレセプター活性化化合物

## 技術分野

本発明は、無機イオンレセプター、特にカルシウムレセプターの活性を調節し  
5 うる新規な分子の設計、開発、組成物および使用に関する。

## 背景技術

体内のある種の細胞は化学的信号に応答するばかりでなく、細胞外カルシウム  
イオン ( $\text{Ca}^{2+}$ ) のようなイオンに対しても応答する。細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  濃度 (以下、  
10  $[\text{Ca}^{2+}]$  という) における変化はこれらの細胞の機能的応答を変化させる。こ  
のような特定の細胞の1種は上皮小体ホルモン (副甲状腺ホルモン, PTH) を  
分泌する上皮小体細胞 (副甲状腺細胞) である。PTHは、血中および細胞外液  
中の  $\text{Ca}^{2+}$  恒常性を制御する重要な内分泌因子である。

PTHは、骨および腎臓細胞に作用して、血中の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を増大させる。 $[\text{Ca}^{2+}]$  の増大は、ついで、PTH分泌を抑制する負のフィードバック信号として  
15 働く。 $[\text{Ca}^{2+}]$  とPTH分泌との相互関係は、体内の  $\text{Ca}^{2+}$  恒常性を維持する  
必須の機構をなしている。

細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  は上皮小体細胞に直接作用し、PTH分泌を制御する。 $[\text{Ca}^{2+}]$  の変化を感知する上皮小体細胞表面蛋白質の存在が確認されている。Brown et al, 366 Nature 574, 1993。上皮小体細胞においては、この蛋白質は細胞外  $\text{Ca}^{2+}$   
20 ためのレセプター (「カルシウムレセプター」) として作用し、 $[\text{Ca}^{2+}]$  の変化を感知し、機能的細胞応答、すなわちPTH分泌を開始させる。

Nemeth et al., 11 Cell Calcium 319, 1990 に概説されるように、細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  は異なる細胞機能に対して影響を及ぼすことができる。甲状腺傍濾胞細胞 (C-細胞) および上皮小体細胞における細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  の役割は、Nemeth, 11 Cell Calcium 323, 1990 中で議論されている。これらの細胞は、類似の  $\text{Ca}^{2+}$  レセプターを発現することが示されている。Brown et al., 366 Nature 574, 1993; Mithal et al., 9 Suppl. 1 J. Bone and Mineral Res. s282, 1994; Rogers et al., 9 Suppl. 1 J. Bone and Mineral Res. s409, 1994; Garrett et al., 9 Suppl. 1 J.  
25

Bone and Mineral Res. s409, 1994. 骨の破骨細胞における細胞外  $Ca^{2+}$  の役割は、Zaidi. 10 Bioscience Reports 493, 1990 中で議論されている。さらに、ケラチノサイト、傍糸球体細胞、栄養芽細胞、膵臓  $\beta$  細胞および脂肪細胞はすべて細胞外カルシウムの増加に回答し、このことはこれらの細胞のカルシウムレセプターの活性化を反映しているようである。

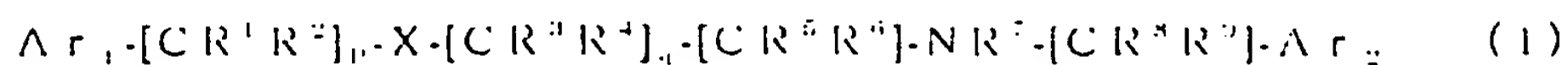
種々の化合物がインビトロで細胞外  $Ca^{2+}$  を模倣する能力が、Nemeth et al., "Calcium-Binding Proteins in Health and Disease", 1987 Academic Press, Inc., pp.33-35 (スヘルミンおよびスヘルミジン); Brown et al., "128 Endocrinology 3047, 1991" (例えば、ネオマイシン); Chen et al., 5 J. Bone and Mineral Res. 581, 1990 (ジルチアゼムおよびその誘導体、TA-3090); および Zaidi et al., 167 Biochem. Biophys. Res. Commun. 807, 1990 (ベラハミル) において議論されている。Nemeth et al., PCT/US 93/01642 (国際公開WO 94/18959)、Nemeth et al., PCT/US 92/07175 (国際公開WO 93/04373)、Nemeth et al., PCT/US 94/12117 (国際公開WO 95/11221) および Nemeth et al., PCT/US 95/13704 (国際公開WO 96/12697) は、無機イオンレセプターを有する細胞に及ぼす無機イオンの影響を調節しうる、好ましくはカルシウムレセプターに及ぼすカルシウムの影響を調節しうる種々の化合物を記載する。

本発明は、上述の化合物とは異なる構造を有する、新規な無機イオンレセプター活性化化合物を提供することを目的とする。

#### 発明の開示

本発明は、無機イオンレセプターの1つまたは複数の活性を調節しうる分子を特徴とする。好ましくは、この分子は、カルシウムレセプターに及ぼす細胞外  $Ca^{2+}$  の影響を模倣または遮断することができる。そのような分子の好ましい用途は、無機イオンレセプターの活性、好ましくはカルシウムレセプターの活性を変化させることにより、疾病または疾患を治療することである。

本発明は、次式:



[式中、



$Ar_1$ は、アリール、ヘテロアリール、ビス（アリールメチル）アミノ、ビス（ヘテロアリールメチル）アミノおよびアリールメチル（ヘテロアリールメチル）アミノからなる群より選択され：

5  $X$ は、酸素、イオウ、スルフィニル、スルホニル、カルボニルおよびアミノからなる群より選択され：

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ および $R^9$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、トリハロメチル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、チオアルコキシ、アリールオキシ、チオアリールオキシ、カルボニル、チオカルボニル、C-カルボキシル、  
10 O-カルボキシル、C-アミド、N-アミド、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、シアノ、ニトロ、アミノおよびNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>からなる群より独立して選択され；ここで、

$R^{10}$ および $R^{11}$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、カルボニル、トリハロアセチル、スルホニル、およびトリハロメタン  
15 スルホニルからなる群より独立して選択されるか、または一緒になって少なくとも1つの窒素を含む5もしくは6員環のヘテロ脂環式環であり；

任意の2つの隣接するR基は、一緒になって5もしくは6員環の縮合シクロアルキル基を形成してもよく；

$R^7$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、  
20 ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、O-カルボキシル、トリハロアセチルおよびトリハロメタンスルホニルからなる群より選択され；

$Ar_2$ は、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

$p$ は0-6の整数であり；そして

$q$ は0-14の整数である]

25 を有する化合物、または前記化合物の薬学的に許容される塩もしくは水和物を提供する。

本明細書において用いる場合、用語「アリール」とは、1またはそれ以上の環が完全に共轭した $\pi$ 電子系を有する、全て炭素の単環式もしくは多環式縮合環（すなわち隣接する炭素原子の対を共有する環）の基を表す。アリール

基の例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、フルオレニルおよびインダニルが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は置換されていてもされていなくてもよい。置換されている場合、置換基は、好ましくは、ハロゲン、トリハロメチル、アルキル、アルケニル、アルキニル、  
5 ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、シアノ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、C-カルボキシ、O-カルボキシ、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、スルフィニル、スルホニル、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、トリハロメタン-スルホンアミド、  
10 アミノおよび $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ （ここで、 $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{11}$ は、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、カルボニル、スルホニル、およびトリハロメタン-スルホニルからなる群より選択されるが、または一緒になっているもしくは6員環のヘテロ脂環式環であり、該ヘテロ脂環式環は無置換でもよく、1またはそれ以上のハロゲンにより置換されていてもよい）から選択される1またはそれ以上  
15 上の基である。

「ヘテロアリール」基とは、環中に窒素、酸素およびイオウからなる群より選択される1またはそれ以上の原子を有し、さらに少なくとも1つの環が完全に共轭した $\pi$ 電子系を有する、単環式または縮合環（すなわち隣接する原子の対を共有する環）の基を表す。ヘテロアリール基の例としては、ピロール、  
20 フラン、ジベンゾフラン、カルバゾール、アクリジン、チオフェン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、オキサゾール、チアゾール、フェノチアジン、トリアゾール、チアジアゾール、ヒラゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズチアゾール、インドール、ベンゾフラン、インダゾール、ヒリジン、ヒリミジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、プリン、フタラジンおよびフラボンが挙げられるが、  
25 これらに限定されない。ヘテロアリール基は置換されていてもされていなくてもよい。置換されている場合、置換基は、好ましくは、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、シアノ、ニトロ、カルボニル、チオカルボニル、スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、スルフィ

ニル、スルホニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、アミノおよび $NR^{10}R^{11}$ （ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は本明細書で先に定義したとおりである）から選択される1またはそれ以上の基である

本明細書において用いる場合、用語「アルキル」は飽和脂肪族炭化水素を表し、直鎖および分枝鎖の基を含む。好ましくは、アルキル基は1-20個の炭素原子を有する。より好ましくは、これは1-10個の炭素原子を有する中サイズのアルキルである。最も好ましくは、これは1-4個の炭素原子を有する低級アルキルである。アルキル基は置換されていてもされていなくてもよい。置換されている場合には、置換基は、好ましくは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、ニトロ、スルホンアミド、トリハロメタンスルホンアミド、アミノおよび $NR^{10}R^{11}$ （ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は本明細書で先に定義したとおりである）から独立して選択される1またはそれ以上の基である。より好ましくは、アルキル基は、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、および無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンにより置換された低級アルコキシ、無置換低級アルキルおよび1またはそれ以上のハロゲンにより置換された低級アルキルからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基により任意に置換されていてもよい中級または低級アルキルである

「シクロアルキル」基とは、いずれの環も完全にコンジュゲートした $\pi$ 電子系を有しない、全て炭素の単環式または縮合環（すなわち、隣接する炭素原子の対を共有する環）の基を表す。シクロアルキル基の例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘンテン、シクロヘキサン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタンおよびシクロヘプタトリエンが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は置換されていてもされていなくてもよい

置換されている場合、置換基は、好ましくは、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、シアノ、ハロゲン、カルボニル、チオカルボニル、C-カルボキシ、O-カルボキシ、O-カルバミル、N-カルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、ニトロ、アミノおよびNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>（ここでR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は本明細書で先に定義したとおりである）から独立して選択される1またはそれ以上の基である。好ましくは、シクロアルキル基は、無置換シクロプロパン、無置換シクロヘンタン、無置換シクロヘキサン、ならびに、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、無置換低級アルコキシ、R<sup>3</sup>が無置換低級アルキルであるC-カルボキシルおよびR<sup>4</sup>が無置換低級アルキルであるO-カルボキシルからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基により置換されているシクロプロパン、シクロヘンタンおよびシクロヘキサンからなる群より選択される

「アルケニル」基とは、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合からなる、本明細書で定義されるアルキル基を表す。「低級アルケニル」基とは、少なくとも1つの二重結合を含む低級アルキル基を表す。

「シクロアルケニル」基とは、環中に1またはそれ以上の二重結合を含み、二重結合が環中に完全に共轭したπ電子系を生成しないシクロアルキル基を表す。

「アルキニル」基とは、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合からなる、本明細書で定義されるアルキル基を表す。「低級アルキニル」基とは、少なくとも1つの三重結合を含む低級アルキル基を表す。

「ヘテロ脂環式」基とは、環中に窒素、酸素およびイオウからなる群より選択される1またはそれ以上の原子を有する単環式または縮合環基を表す。環は1またはそれ以上の二重結合を有していてもよい。しかし、いずれの環も完全に共轭したπ電子系を有しない。ヘテロ脂環式環は置換されていてもされていなくてもよい。置換されている場合、置換基は、好ましくは、アルキル、シクロアルキル、ハロゲン、トリハロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、チオヒドロキシ、チオアルコキシ、チオアリールオキシ、シアノ、ニトロ、

カルボニル、チオカルボニル、C-カルボキシ、O-カルボキシ、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、スルフィニル、スルホニル、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-アミド、N-アミド、アミノおよび $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ （ここで $\text{R}^{10}$ および $\text{R}^{11}$ は本明細書で先に定義したとおりである）から選択される1またはそれ以上の基である

「フェニル」基とは、6員環のアリール基を表す。

「ベンジル」基とは、フェニル- $\text{CH}_2$ -基を表す。

「ヒドロキシ」基とは、-OH基を表す。

「アルコキシ」基とは、本明細書で定義される、-O-アルキル基および-O-シクロアルキル基の両方を表し、好ましくはアルコキシ基はメトキシまたはトリハロメトキシを表す。

「トリハロメトキシ」基とは、 $\text{Y}_3\text{CO-}$ 基（ここでYは本明細書で定義されたとおりであり、好ましくはYはフッ素である）を表す。

「ベンジロキシ」とは、ベンジル-O-基を表す。

「アリールオキシ」基とは、本明細書で定義される-O-アリール基および-O-ヘテロアリール基の両方を表す。「フェノキシ」基とは、アリール基がフェニル基であるアリールオキシ基を表す。「チオヒドロキシ」基とは、-SH基を表す。

「チオアルコキシ」基とは、本明細書で定義される-S-アルキル基および-S-シクロアルキル基の両方を表す。

「チオアリールオキシ」基とは、本明細書で定義される-S-アリール基および-S-ヘテロアリール基の両方を表す。

「カルボニル」基または「アシル」基とは、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}''$ 基（ここで $\text{R}''$ は、本明細書で定義される水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）およびヘテロ脂環式（環炭素を介して結合）からなる群より選択される）を表す。

「ホルミル」基とは、 $\text{R}''$ が水素であるカルボニル基を表す。

「アセチル」基とは、 $\text{R}''$ が $\text{CH}_3$ であるカルボニル基を表す。

「チオカルボニル」基とは、 $-\text{C}(=\text{S})-\text{R}''$ 基（ここで $\text{R}''$ は本明細書で

定義されるところである) を表す

「トリハロメチル」基とは、 $-CY_3$ 基 (ここでYはハロ基であり、好ましくはYはフッ素である) を表す。

5 「トリハロアセチル」基とは、 $Y_3CC(=O)-$ 基 (ここでYは本明細書で定義されるところである) を表す

「C-カルボキシル」基とは、 $-C(=O)O-R''$ 基 (ここで $R''$ は本明細書で定義されるところである) を表す

「O-カルボキシル」基とは、 $R''C(=O)O-$ 基 (ここで $R''$ は本明細書で定義されるところである) を表す

10 「アセトキシ」基とは、 $R''$ が $CH_3$ であるO-カルボキシル基を表す。

「カルボン酸」基とは、 $R''$ が水素であるC-カルボキシル基を表す。

「ハロ」または「ハロゲン」基とは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を表し、好ましくはハロはフッ素または塩素を表す

15 「トリハロメタンシルホニル」基とは、 $Y_3CS(=O)-$ 基 (ここでYは上で定義したとおりである) を表す

「トリハロメタンシルホンアミド」基とは、 $Y_3CS(=O)NR^{10}-$ 基 (ここでYおよび $R^{10}$ は本明細書で定義されるところである) を表す。

「スルフィニル」基とは、 $-S(=O)-R''$ 基 (ここで $R''$ は本明細書で定義されるところであるか、または $R''$ は共有結合であってもよい) を表す

20 「スルホニル」基とは、 $-S(=O)_2R''$ 基 (ここで $R''$ は本明細書で定義されるところであるか、または $R''$ は共有結合であってもよい) を表す

「S-スルホンアミド」基とは、 $-S(=O)_2NR^{10}R^{11}$  (ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は本明細書で定義されるところである) を表す

25 「N-スルホンアミド」基とは、 $R^{10}S(=O)_2NR^{11}-$ 基 (ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は本明細書で定義されるところである) を表す

「O-カルバミル」基とは、 $-OC(=O)NR^{10}R^{11}$ 基 (ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は本明細書で定義されるところである) を表す

「N-カルバミル」基とは、 $R^{10}OC(=O)NR^{11}-$ 基 (ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は本明細書で定義されるところである) を表す

「O-チオカルバミル」基とは、 $-OC(=S)NR^{10}R^{11}$ 基（ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は本明細書で定義されるところである）を表す

「N-チオカルバミル」基とは、 $R^{10}OC(=S)NR^{11}$ 基（ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は本明細書で定義されるところである）を表す

5 「アミノ」基とは、 $-NR^{10}R^{11}$ 基（ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は本明細書で定義されるところである）を表す

「C-アミド」基とは、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 基（ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は本明細書で定義されるところである）を表す

10 「N-アミド」基とは、 $R^{10}C(=O)NR^{11}$ 基（ここで $R^{10}$ および $R^{11}$ は本明細書で定義されるところである）を表す

「ニトロ」基とは、 $-NO_2$ 基を表す

「シアノ」基とは、 $-C\equiv N$ 基を表す

「メチレンジオキシ」基とは、2つの酸素がアリールもしくはヘテロアリール基の隣接する炭素原子と共有結合している $-OCH_2O-$ 基を表す

15 「エチレンジオキシ」基とは、2つの酸素がアリールもしくはヘテロアリール基の隣接する炭素原子と共有結合している $-OCH_2CH_2O-$ 基を表す

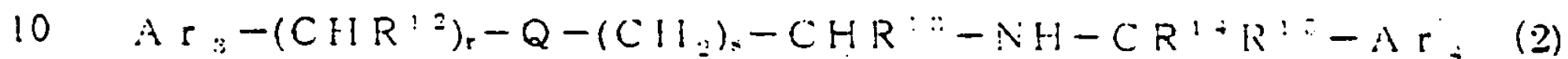
好ましくは、式(1)において、 $R^5$ は、水素、無置換低級アルキルおよび1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキルからなる群より選択され、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ および $R^7$ は水素であり、 $R^8$ および $R^9$ は、水素、無置換アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、無置換アルケニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルケニル、無置換アルキニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキニルからなる群より独立して選択されるか、または一緒になってシクロアルキルまたはシクロアルケニルである。また好ましくは、 $Ar_1$ は、フェニル、ナフチル、インドリル、フルオレニル、ジベンゾフラニル、カルbazリル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ヒリジン-4-イル、キノリン-2-イルおよびジベンジルアミノからなる群より選択され、 $Ar_2$ は、フェニル、ナフチル、キノリン-4-イル、ヒリジン-2-イル、ヒリジン-3-イル、ヒリジン-4-イル、ピリミジニル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チオフェ

20

25

ン-2-イル、チオフェン-3-イル、ピロール-2-イルおよびピロール-3-イルからなる群より選択される。より好ましくは、 $Ar_1$ は、無置換低級アルキル、ハロゲン、トリハロメチル、無置換低級アルコキシ、トリハロメトキシ、トリハロアセチルおよびニトロからなる群より選択される。1またはそれ以上の基で置換されているフェニルであり、 $Ar_2$ は、任意に置換されていてもよいフェニルまたは任意に置換されていてもよいナフチルからなる群より選択され、特に好ましくは、 $Ar_2$ は3-メトキシフェニルまたは無置換ナフチルである。好ましくは、 $R^1$ は水素であり、 $R^2$ はメチルであり、 $X$ は酸素またはイオウである。

別の観点においては、本発明は、次式：



[式中、

$Ar_3$ は、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、該アリールおよびヘテロアリールは、無置換低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、無置換低級アルケニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、無置換低級チオアルコキシ、ニトロ、ホルミル、アセトキシ、アセチル、 $-CH_2OH$ 、 $CH_3CH(OH)-$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、シアノ、 $-N$  (低級アルキル) $_2$ 、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジロキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジメチルベンジルおよび $-OCH_2COOH$ からなる群より独立して選択される。1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよく；

$Ar_4$ は、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、該アリールおよびヘテロアリールは、無置換低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、無置換低級アルケニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルケニル、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級チオアルコキシ、ハロゲン、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アセトキシ、 $-OCH_2COOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、シアノ、および $-CH_2OH$ からなる群より独立して選択される。1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよく；



rは0-6の整数であり；

sは0-14の整数であり；

Qは、酸素、イオウ、カルボニルおよび-NH-からなる群より選択され；

R<sup>13</sup>は水素または低級アルキルであり；そして

- 5 R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、水素およびアルキルからなる群より独立して選択されるか、または一緒になってシクロアルキルまたはシクロアルケニルである]

を有する化合物、または前記化合物の薬学的に許容される塩もしくは水和物を提供する。

- 好ましくは式(2)において、Ar<sub>3</sub>は、無置換低級アルキル、1またはそれ  
 10 以上のハロゲンで置換された低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、  
 1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ニトロ、ジメチルア  
 ミノおよび無置換フェニルからなる群より独立して選択される1またはそれ以上  
 の基で置換されたフェニル、無置換フェニル、および任意に置換されていてもよ  
 いナフチルからなる群より選択され、Ar<sub>4</sub>は、無置換低級アルキル、1または  
 15 それ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、無置換低級アルコキシ、1また  
 はそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシおよびハロゲンからなる群よ  
 り独立して選択される1またはそれ以上の基で置換されたフェニル、無置換フェ  
 ニル、および任意に置換されていてもよいナフチルからなる群より選択される。

さらに別の観点においては、本発明は、次式：

- 20 Ar<sub>5</sub>-(CHR<sup>16</sup>)<sub>1</sub>-W-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CHR<sup>17</sup>-NH-CH(R<sup>18</sup>)-Ar<sub>6</sub> (3)

[式中、

- Ar<sub>5</sub>は、無置換低級アルキル、無置換低級アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、  
 無置換低級アルコキシ、無置換低級チオアルコキシ、1またはそれ以上のハロゲ  
 ンで置換された低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級ア  
 25 ルケニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ニトロ、  
 ホルミル、アセトキシ、アセチル、-CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>3</sub>CH(OH)-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、シアノ、-N(無置換低級アルキル)<sub>2</sub>、フェニル、フェノキシ、ベン  
 ジル、ベンジルオキシ、α, α-ジメチルベンジル、メチレンジオキシ、エチ  
 レンジオキシおよび-OC(=O)OHからなる群より独立して選択される1ま

たはそれ以上の基で任意に置換されていてもよい、アリール、2環式もしくは3環式のヘテロアリール、アリールメチル（アリールメチル）アミノ、ヘテロアリールメチル（ヘテロアリールメチル）アミノまたはアリールメチル（ヘテロアリールメチル）アミノであり；

- 5 Ar<sub>6</sub>は、無置換低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、無置換低級アルケニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルケニル、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、無置換低級チオアルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級チオアルコキシ、ベンジルオキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アセトキシ、 $-OCH_2COOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、シアノ、および $-CH_2OH$ からなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で置換されていてもよい、アリールまたは2環式もしくは3環式のヘテロアリールであり；

tは0または1であり；

- 15 uは0-11の整数であり；

Wは、酸素、イオウ、スルフィニル、スルホニル、カルボニルおよびアミノからなる群より選択され；

R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>は、Hまたは無置換低級アルキルであり；そして

R<sup>18</sup>は無置換低級アルキルである；

- 20 を有する化合物、または前記化合物の薬学的に許容される塩もしくは水和物を提供する。

- 好ましくは式(3)において、Ar<sub>5</sub>は、無置換低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ニトロ、ジメチルアミノおよび無置換フェニルからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよい、フェニル、インドール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ジベンゾフラン、カルバゾール、ヒリジン、フルオレン、キノリン、ナフタレン、クロメノン、テトラヒドロベンゾチアゼピン、ジベンジルアミノ、ベンジル（ナフチルメチル）アミノ、ベンジル（ヒリジルメチル）ア
- 25

ミノ、チエニルメチル（ベンジル）アミノ、フリルメチル（ベンジル）アミノまたはN-アルキル-ピロリルメチル（ベンジル）アミノであり、 $Ar_6$ は、無置換低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ヒドロキシおよびハロゲンもしくはメチルで置換されていてもよいベンジルオキシからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよい、チオフェン、フラン、ピロール、フェニル、ナフタレン、ピリジン、ピラジンまたはチアゾールである。より好ましくは、 $Ar_6$ は、無置換低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキルおよび1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよいフェニルであり、 $Ar_6$ は3-メトキシフェニルまたは $\alpha$ -ナフチルであり、より好ましくは $\alpha$ -ナフチルである。また好ましくは、 $Ar_6$ は、無置換低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキルおよび1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよいジベンジルアミノ、ベンジル（ナフチルメチル）アミノまたはベンジル（ピリジルメチル）アミノであり、 $Ar_6$ はナフチルまたはメトキシフェニルである。より好ましくは、 $Ar_6$ は無置換アルキルで任意に置換されていてもよいジベンジルアミノであり、 $Ar_6$ は $\alpha$ -ナフチルである。

好ましくは、式(1)、(2)または(3)で表される本発明の化合物はR-エナンチオマーである。さらに本発明は、上述の本発明の化合物のプロドラッグを提供する。

本発明は、本明細書に記載される化合物を用いることにより、カルシウムレセプターの活性を調節する方法を提供する。本発明の化合物は、好ましくは、 $Ca^{2+}$ レセプターにおける $Ca^{2+}$ の効果を模倣（増強を含む）すること（カルシウム模倣調節）または $Ca^{2+}$ レセプターにおける $Ca^{2+}$ の効果をブロックすること（カルシウム拮抗調節）により、好ましくはカルシウム模倣調節により、 $Ca^{2+}$ と $Ca^{2+}$ レセプターとの相互作用を調節する

本発明はまた、患者において、1またはそれ以上の無機イオンもしくは他の生

理学的生化学物質の異常な濃度（該濃度は1またはそれ以上のカルシウムレセプター  
の活性により制御される）により特徴づけられる疾患を治療する方法を提供  
する。特に、本明細書において開示される化合物を用いる治療は、1またはそれ  
以上の細胞（例えば、上皮小体細胞、破骨細胞、腎傍糸球体細胞、近位尿細管細  
5 胞、ケラチノサイト、甲状腺傍濾胞細胞および胎盤栄養芽細胞を含むが、これら  
に限定されない）において、異常な細胞外 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度（ $[\text{Ca}^{2+}]$ ）または異常  
な細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度（ $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ）により特徴づけられる疾患を意図するもの  
である。

「異常な」状態とは、特定の疾患に罹患していない患者において観察される属  
10 性のレベルと統計的に異なる属性のレベルにより特徴づけられる。すなわち、例  
えば、無機イオン濃度に関して用語「異常な」とは、問題とするイオンの濃度が  
健康な患者のそのようなイオンの濃度の正常範囲外であると医療界の者に認識さ  
れることを表す。

本明細書において用いる場合、用語「治療する」、「治療すること」および「治  
15 療」とは、疾患または疾病および／またはそれに付随する1またはそれ以上の症  
状、好ましくはすべての症状を軽減し、取り除き、および／またはそれに対して  
予防的効果を有する方法を表す。

別の観点においては、本発明は、治療上有効量の本発明の化合物を患者に投与  
することを含む、原発性および二次性副甲状腺機能亢進症（原発性および二次性  
20 上皮小体機能亢進症）、腎性骨異常栄養症、悪性腫瘍を伴う高カルシウム血症、骨  
粗鬆症、ページェット病および高血圧を治療または予防する方法を提供する。

本明細書において用いる場合、用語「投与」とは、本発明の化合物をインビ  
トロまたはインビボで導入する方法を表す。すなわち、例えば、本明細書に記載さ  
れる化合物および方法により、無機イオンレセプターの活性の重要性を研究し、  
25 そして関連する疾患および疾病を予防または治療することができる。生体外に存  
在する細胞は、細胞培養プレート中で維持または増殖させることができる。この  
意味において、ヒト等の複雑な多細胞生体内でその化合物の使用を試みる前に、  
特定の化合物の無機イオンレセプター活性に影響を及ぼす能力、すなわち化合物  
の $\text{IC}_{50}$ または $\text{EC}_{50}$ 、好ましくは $\text{EC}_{50}$ （以下に定義される）を決定す

ることができる。生体外の細胞については、化合物を投与する多数の方法が存在し、これらは当業者にはよく知られている。例えば、細胞マイクロインジェクション、トランスフォーメーションおよび多くの担体技術があるが、これらに限定されない。

- 5 多細胞生体内に保持される細胞についても、化合物を投与する無数の方法が存在し、これらも同様に当業者にはよく知られている。例えば、経口、非経口、経皮、注射およびエアロゾル適用があるが、これらに限定されない。

本発明は、本明細書に開示される化合物を用いて無機イオンレセプターの1またはそれ以上の活性を調節する方法を特徴とする。好ましくは、無機イオンレセプターは $Ca^{2+}$ -レセプターである。本発明の化合物は、カルシウムレセプターに及ぼす細胞外 $Ca^{2+}$ の影響を模倣（増強を含む）または遮断することができる。10 そのような化合物の好ましい用途は、無機イオンレセプター活性を調節することにより選択された疾患を治療することである。特に、本発明の化合物は、 $Ca^{2+}$ -レセプター活性を調節することにより、指示された疾患を治療するために用いることができる。

本発明はまた、上述の本発明の化合物を含む、 $Ca^{2+}$ と、細胞の $Ca^{2+}$ -レセプターとの相互作用を調節するための組成物を提供する。本発明はさらに、上述の本発明の化合物を含む、 $Ca^{2+}$ -レセプターの活性により制御されるイオンもしくは物質のレベルの異常により特徴づけられる疾患を有する患者、または、上皮小20 体細胞、破骨細胞、腎傍糸球体細胞、近位尿細管細胞、ケラチノサイト、甲状腺傍濾胞細胞または胎盤栄養芽細胞における異常な $[Ca^{2+}]$ または $[Ca^{2+}]$ により特徴づけられる疾患を有する患者を治療するための組成物を提供する。

本発明の別の観点においては、本発明は、上述の本発明の化合物を含む、原発性および二次性副甲状腺機能亢進症（原発性および二次性上皮小体機能亢進症）、腎性骨異栄養症、高カルシウム血症、ならびに骨粗鬆症を治療するための医薬組25 成物を提供する。

細胞外 $Ca^{2+}$ は、厳密な恒常性制御下にあり、血液凝固、神経および筋肉の興奮可能性、および正常な骨形成等の種々のプロセスを制御する。カルシウムレセプター蛋白質は、ある種の特定の細胞が細胞外 $Ca^{2+}$ 濃度の変化に応答すること

を可能にする。例えば、細胞外  $Ca^{2+}$  は、上皮小体細胞からの上皮小体ホルモンの分泌を阻害し、破骨細胞による骨吸収を阻害し、C細胞からのカルシトニンの分泌を刺激する。

5 無機イオンレセプター活性を調節する化合物を用いて、無機イオンレセプターの1つまたはそれ以上の活性に影響を与えることにより疾病または疾患を治療し、患者に有益な効果を与えることができる。例えば、骨粗鬆症は、骨量の減少および骨折の危険の増加を特徴とする年齢関連疾患である。破骨細胞による骨吸収を、直接的に（例えば破骨細胞イオン模倣化合物）、もしくは内因性カルシトニンレベルを増加させることにより間接的に（例えばC細胞イオン模倣化合物）、および/または上皮小体ホルモンレベルを減少させることにより（例えば、上皮小体細胞イオン模倣化合物）、遮断する化合物は、骨量減少を遅らせることができ、このため、骨粗鬆症に罹患した患者に有益な影響を与えることができる。

さらに、低用量のPTHの間欠的投与が、骨量および適切な骨のリモデリングに同化的効果を与えることが知られている。したがって、上皮小体ホルモンの過渡的増加を呼び起こす化合物および投与養生（例えば、上皮小体細胞イオン拮抗剤(ionolytic)の間欠的投与)は、骨粗鬆症に罹患した患者において骨量を増加させることができる。

さらに、1つまたはそれ以上の無機イオンレセプター活性の欠損により特徴づけられる疾病または疾患を、本発明により治療することができる。例えば、原発性上皮小体機能亢進症のある形は、異常に高いレベルの上皮小体ホルモンおよび循環カルシウムに対する上皮小体の減少した応答性により特徴づけられる。カルシウムレセプター調節剤を用いて、カルシウムに対する上皮小体細胞の応答性を調節することができる。

好ましくはこの化合物はカルシウムレセプター活性を調節し、カルシウムレセプターの1つまたはそれ以上の活性を調節することにより影響されうる疾病または疾患の治療において用いる。好ましくは、疾病または疾患は、異常な骨およびミネラル恒常性により、より好ましくはカルシウム恒常性により特徴づけられる。

異常なカルシウム恒常性は、次の活性の1つまたはそれ以上により特徴づけられる：(1) 血清カルシウムの異常な増加または減少；(2) カルシウムの尿排

出の異常な増加または減少；（３）骨カルシウムレベル、例えば骨ミネラル密度測定により評価されるレベルの異常な増加または減少；（４）食餌カルシウムの異常な吸収；および（５）カルシウム恒常性に影響を与える循環メッセンジャーまたはホルモン、例えば上皮小体ホルモンおよびカルシトニンの産生および／または放出の異常な増加または減少。これらのカルシウム恒常性の異なる観点における異常な増加または減少は、一般集団において生ずるものと関連しており、一般に疾病または疾患を伴う。

より一般的には、無機イオンレセプターの活性を調節する分子は、異常な無機イオン恒常性により特徴づけられる疾病の治療において有用である。好ましくは、この分子は、無機イオンレセプターの１つまたはそれ以上の影響を調節する。無機イオンレセプター調節剤には、イオン模倣剤（ionmimetics）、イオン拮抗剤（ionlytics）、カルシウム模倣剤（calcimimetics）およびカルシウム拮抗剤（calcilytics）が含まれる。

イオン模倣剤は、無機イオンレセプターにおいて増加するイオン濃度の影響を模倣する分子である。好ましくは、この分子は１つまたはそれ以上のカルシウムレセプター活性に影響を及ぼす。カルシウム模倣剤は、１つまたはそれ以上のカルシウムレセプター活性に影響を及ぼすイオン模倣剤であり、好ましくはカルシウムレセプターに結合する。

イオン拮抗剤は、無機イオンレセプターにおいて無機イオンにより引き起こされる１つまたはそれ以上の活性を減少させまたは遮断する分子である。好ましくは、この分子は１つまたはそれ以上のカルシウムレセプター活性を阻害する。カルシウム拮抗剤は、細胞外カルシウムにより呼び起こされる１つまたはそれ以上のカルシウムレセプター活性を阻害するイオン拮抗剤であり、好ましくはカルシウムレセプターに結合する。

無機イオンレセプター調節剤は、薬剤または組成物として製剤し、患者に投与することができる。薬剤または組成物は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与するのに適当な形態である薬剤または組成物である。投与に適した形態に関して考慮すべきことは当該技術分野において知られており、毒性的影響、溶解性、投与経路および活性保持を含む。



本発明の他の観点は、本明細書中に開示される薬剤を用いて、無機イオンレセプター活性を調節することにより疾病または疾患を治療する方法を特徴とする。このような治療を必要とする患者は、標準的な医学技術、例えば日常的な血液分析により同定することができる。例えば、その産生または分泌が無機イオン濃度の変化に影響されるような蛋白質の欠損を検出することにより、または無機イオン恒常性に影響を与える異常なレベルの無機イオンまたはホルモンを検出することによる。

治療方法は、治療的有効量の無機イオンレセプター調節剤を患者に投与することを含む。好ましい態様においては、これらの方法は、異常な無機イオン恒常性により特徴づけられる疾病または疾患を、より好ましくは異常なカルシウム恒常性により特徴づけられる疾病または疾患を治療するために用いられる。異常なカルシウム恒常性により特徴づけられる疾病または疾患としては、上皮小体機能亢進症、骨粗鬆症、腎性骨異常栄養症および他の骨およびミネラル関連疾患、および類似の疾患（例えば、標準的な医学教科書“Harrison's Principles of Internal Medicine”等に記載されるようなもの）が挙げられる。このような疾病および疾患を、1つまたはそれ以上の $Ca^{2+}$ の影響を模倣または遮断し、このことにより患者の体内において蛋白質または他の分子のレベルに直接的または間接的に影響を及ぼすカルシウムレセプター調節剤を用いて治療する。

「治療的有効量」とは、患者において疾病または疾患の1つまたはそれ以上の症状をある程度緩和するか、または疾病もしくは疾患に関連するかもしくはその原因となる1つまたはそれ以上の物理学的もしくは生物学的パラメーターを部分的もしくは完全に正常に復帰させる薬剤の量を意味する。

好ましい態様においては、患者は1つまたはそれ以上のカルシウムレセプター制御成分の異常なレベルにより特徴づけられる疾病または疾患を有しており、この分子は、上皮小体細胞、破骨細胞、腎傍系球体細胞、近位尿細管細胞、遠位尿細管細胞、中枢神経系細胞、抹消神経系細胞、ヘンレのループの太い上行脚および／または集合管の細胞、表皮中のケラチノサイト、甲状腺中の傍濾胞細胞（C細胞）、腸細胞、胎盤中の栄養芽細胞、血小板、血管平滑筋細胞、心房細胞、ガストリン分泌細胞、グルカゴン分泌細胞、腎系球体間質細胞、乳腺細胞、ベータ



細胞、脂肪細胞、免疫細胞および胃腸管細胞からなる群より選択される細胞のカルシウムレセプターに対して活性を有する

より好ましくは、細胞は上皮小体細胞であり、分子は患者の血清中の上皮小体ホルモンのレベルを低下させる。さらにより好ましくは、レベルは血漿 $\text{Ca}^{2+}$ の  
5 減少を引き起こすのに十分な程度まで低下し、最も好ましくは上皮小体ホルモンレベルは正常な個体に存在するレベルにまで低下する。

このように、本発明は、無機イオンレセプター活性を調節することにより、疾病および疾患を治療するのに有用な薬剤および方法の特徴とする。例えば、本発明の分子は、細胞外カルシウムの変化を検出してこれに応答する異なるタイプの  
10 細胞のカルシウムレセプターを標的として用いることができる。例えば、細胞外カルシウムを模倣する分子を用いて、上皮小体からの上皮小体ホルモンの分泌を選択的に抑制し、または破骨細胞による骨吸収を抑制し、またはC細胞からのカルシトニンの分泌を刺激することができる。このような分子は、異常なカルシウム恒常性により特徴づけられる疾病または疾患、例えば上皮小体機能亢進症、腎  
15 性骨異栄養症および骨粗鬆症の治療に用いることができる。

本発明の他の特徴および利点は、以下の本発明の好ましい態様の説明および特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

#### 図面の簡単な説明

- 図1は、実施例1～23において合成された本発明の化合物の構造を示す。  
20 図2は、式(1)においてXがOである本発明の化合物の合成スキームを示す。  
図3は、式(1)においてXがSである本発明の化合物の合成スキームを示す。  
図4は、式(1)においてArがベンゾチアゾールまたはベンゾオキサゾールである本発明の化合物の合成スキームを示す。  
図5は、実施例24～26において合成された本発明の化合物の構造および合  
25 成スキームを示す。  
図6は、実施例27～32において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す。  
図7は、実施例33～36において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す。

図 8 は、実施例 37～40 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す

図 9 は、実施例 41 および 42 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す

5 図 10 は、実施例 43～56 において合成された本発明の化合物の構造を示す、

図 11 は、実施例 57～70 において合成された本発明の化合物の構造を示す、

図 12 は、実施例 71～84 において合成された本発明の化合物の構造を示す、

図 13 は、実施例 85 および 86 において合成された本発明の化合物の構造を示す、

10 図 14 は、実施例 88 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す、

図 15 は、実施例 89 および 90 において合成された本発明の化合物の構造を示す、

15 図 16 は、実施例 91～93 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す、

図 17 は、実施例 94～96 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す、

図 18 は、実施例 97～100 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す、

20 図 19 は、実施例 101～103 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す、

図 20 は、実施例 104～106 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す、

25 図 21 は、実施例 107～109 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す、

図 22 は、実施例 110～112 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す、

図 23 は、実施例 113～115 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す、

図 2 4 は、実施例 1 1 6 ～ 1 1 8 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す。

図 2 5 は、実施例 1 1 9 ～ 1 2 1 において合成された本発明の化合物の構造および合成スキームを示す。

5 図 2 6 は、実施例 1 2 2 ～ 1 3 4 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図 2 7 は、実施例 1 3 5 ～ 1 4 7 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

10 図 2 8 は、実施例 1 4 8 ～ 1 8 9 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図 2 9 は、実施例 1 9 0 ～ 2 3 1 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図 3 0 は、実施例 2 3 2 ～ 2 7 1 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

15 図 3 1 は、実施例 2 7 2 ～ 3 1 3 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図 3 2 は、実施例 3 1 4 ～ 3 5 5 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

20 図 3 3 は、実施例 3 5 6 ～ 3 8 7 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図 3 4 は、実施例 3 8 8 ～ 4 0 7 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図 3 5 は、実施例 4 0 8 ～ 4 1 3 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

25 図 3 6 は、実施例 4 1 6 ～ 4 2 8 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図 3 7 は、実施例 4 2 9 ～ 4 4 1 において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図 3 8 は、実施例 4 4 2 ～ 4 5 5 において合成された本発明の化合物の構造を

示す、

図39は、実施例456～469において合成された本発明の化合物の構造を示す。

5 図40は、実施例470～480において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図41は、実施例481～490において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図42は、実施例491～495において合成された本発明の化合物の構造を示す。

10 図43は、実施例496～504において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図44は、実施例505～517において合成された本発明の化合物の構造を示す。

15 図45は、実施例518～529において合成された本発明の化合物の構造を示す。

図46は、本発明の化合物K-2027を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図47は、本発明の化合物K-2052を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

20 図48は、本発明の化合物K-2076を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図49は、本発明の化合物K-2087を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

25 図50は、本発明の化合物K-2117を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図51は、本発明の化合物K-2240を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図52は、本発明の化合物K-2243を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図53は、本発明の化合物K-2246を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図54は、本発明の化合物K-2247を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

5 図55は、本発明の化合物K-2250を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図56は、本発明の化合物K-2257を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

10 図57は、本発明の化合物K-2259を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図58は、本発明の化合物K-2262を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図59は、本発明の化合物K-2263を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

15 図60は、本発明の化合物K-2264を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図61は、本発明の化合物K-2265を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

20 図62は、本発明の化合物K-2266を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図63は、本発明の化合物K-2267を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図64は、本発明の化合物K-2269を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

25 図65は、本発明の化合物K-2270を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図66は、本発明の化合物K-2271を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図67は、本発明の化合物K-2272を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル

の変化を示す。

図68は、本発明の化合物K-2279を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図69は、本発明の化合物K-2280を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
5 の変化を示す。

図70は、本発明の化合物K-2281を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

図71は、本発明の化合物K-2282を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

10 図72は、本発明の化合物K-2283を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

図73は、本発明の化合物K-2284を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

15 図74は、本発明の化合物K-2286を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

図75は、本発明の化合物K-2287を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

図76は、本発明の化合物K-2288を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

20 図77は、本発明の化合物K-2289を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

図78は、本発明の化合物K-2290を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

25 図79は、本発明の化合物K-2291を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

図80は、本発明の化合物K-2292を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

図81は、本発明の化合物K-2293を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベル  
の変化を示す。

図82は、本発明の化合物K-2294を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図83は、本発明の化合物K-2296を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

5 図84は、本発明の化合物K-2297を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図85は、本発明の化合物K-2298を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

10 図86は、本発明の化合物K-2299を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図87は、本発明の化合物K-2300を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図88は、本発明の化合物K-2301を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

15 図89は、本発明の化合物K-2302を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図90は、本発明の化合物K-2303を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

20 図91は、本発明の化合物K-2304を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図92は、本発明の化合物K-2305を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図93は、本発明の化合物K-2309を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

25 図94は、本発明の化合物K-2310を投与したラットの血漿 $Ca^{2+}$ レベルの変化を示す。

図95は、本発明の化合物K-2076、K-2117またはK-2259を投与したラットの血清PTHレベルの変化を示す。

図96は、本発明の化合物K-2076、K-2117またはK-2259を

投与したラットの血清PTHの投与前レベルに対する相対レベルの変化を示す

好ましい態様の説明

本発明は、無機イオンレセプターにおいて無機イオンの影響を模倣または遮断  
しうる無機イオンレセプター調節剤を記載する。無機イオンレセプター調節剤の  
5 好ましい用途は、無機イオンレセプター活性を調節することにより疾病または疾  
患を治療することである。好ましくは、この分子は、異常なイオン恒常性、より  
好ましくは異常なカルシウム恒常性により特徴づけられる疾病または疾患を治療  
するために用いられる。無機イオンレセプター調節剤の他の用途、例えば診断用  
途は、当該技術分野において知られている。Nemeth et al., PCT/US 93/  
10 01642 (国際公開WO 94/18959)

1. カルシウムレセプター

カルシウムレセプターおよびカルシウムレセプターをコードする核酸は、  
Nemeth et al., PCT/US 93/01642 (国際公開WO 94/18959)  
に記載されている。カルシウムレセプターは、異なるタイプの細胞、例えば上皮  
15 小体細胞、破骨細胞、腎傍糸球体細胞、近位尿細管細胞、遠位尿細管細胞、中枢  
神経系細胞、抹消神経系細胞、ヘンレのループの太い上行脚および/または集合  
管の細胞、表皮中のケラチノサイト、甲状腺中の傍濾胞細胞(C細胞)、腸細胞、  
胎盤中の栄養芽細胞、血小板、血管平滑筋細胞、心房細胞、ガストリン分泌細胞、  
グルカゴン分泌細胞、腎糸球体間質細胞、乳腺細胞、ベータ細胞、脂肪細胞、免  
20 疫細胞および胃腸管細胞に存在する。これらのタイプの細胞上のカルシウムレセ  
プターは異なるかもしれない。また、細胞が2以上のタイプのカルシウムレセフ  
ターを有する可能性もある。

異なる細胞からのカルシウムレセプター活性およびアミノ酸配列の比較は、区  
別しうるカルシウムレセプターのタイプが存在することを示す。例えば、カルシ  
25 ウムレセプターは種々の2価および3価カチオンに応答する。上皮小体カルシウ  
ムレセプターは、カルシウムおよび $Gd^{3+}$ に応答し、一方破骨細胞はカルシウム  
等の2価カチオンに応答するが $Gd^{3+}$ には応答しない。したがって、上皮小体カ  
ルシウムレセプターは、破骨細胞上のカルシウムレセプターと薬学的に区別され  
る。



一方、上皮小体細胞およびC細胞に存在するカルシウムレセプターをコードする核酸配列は、これらのレセプターが非常に類似するアミノ酸構造を有することを示す。いずれにしても、カルシウム模倣化合物は、上皮小体細胞およびC細胞において薬理学的差異を示し、異なる活性を制御する。したがって、カルシウムレセプターが類似の構造を有しているとしても、カルシウムレセプターの薬理学的性質は、そのレセプターが発現する細胞または臓器のタイプにより非常に顕著に異なるであろう。

一般に、カルシウムレセプターは細胞外 $Ca^{2+}$ に対して低い親和性を有する（見かけの $K_d$ は一般に約0.5 mMより高い）。カルシウムレセプターは、遊離のもしくは結合したエフェクター機構を含むかもしれず（Cooper, Bloom and Roth, "The Biochemical Basis of Neuropharmacology", Ch. 4）、したがって、細胞内カルシウムレセプター（例えばカルモジュリンおよびトロホニン）とは区別される。

カルシウムレセプターは細胞外カルシウムレベルの変化に応答する。実際の変化は、特定のレセプターおよびそのレセプターを含む細胞株により異なる。例えば、上皮小体細胞中のカルシウムレセプターに及ぼすカルシウムのインビトロの影響には次のものが含まれる：

1. 細胞内カルシウムの増加。この増加は、細胞外カルシウムの流入および／または細胞内カルシウムの移動によるものである。細胞内カルシウムの増加の特徴は次のとおりである：

- (a)  $[Ca^{2+}]_i$  の急速（ピークまでの時間<5秒）かつ一時的な増加、これは、 $1\mu M$ の $La^{3+}$ または $1\mu M$ の $Gd^{3+}$ による阻害に対して無反応性であり、（細胞外 $Ca^{2+}$ の不存在下）イオノマイシンでの前処理によって阻止される；
- (b) 増加は、ジヒドロビリジン類によって阻害されない；
- 25 (c) 一時的な増加は、 $10 mM$ のフッ化ナトリウムでの10分間の前処理によって阻止される；
- (d) 一時的な増加は、プロテインキナーゼC（PKC）の活性化剤、例えばホルボルミリステートアセテート（PMA）、メゼレインまたは（-）-インドラクタムV等での前処理によって減少する。プロテインキナーゼC活性化剤の総

体的効果は、最大応答に影響を与えることなく、カルシウムに対する濃度-応答曲線を右にシフトさせることである：および

(e) 百日咳毒素 ( $100 \text{ ng/ml}$ ,  $>4$  時間) での処理は、増加に影響を与えない：

5 2. イノシトール-1, 4, 5-三リン酸またはジアシルグリセロールの生成の急速な ( $<30$  秒) 増大。百日咳毒素 ( $100 \text{ ng/mg}$ ,  $>4$  時間) での処理は、この増加に影響を与えない：

3. ドーハミン-およびイソプロテレノール-刺激サイクリック AMP 生成の阻害。この効果は、百日咳毒素 ( $100 \text{ ng/mg}$ ,  $>4$  時間) での処理により遮断される：および

10 4. PTH 分泌の阻害。百日咳毒素 ( $100 \text{ ng/mg}$ ,  $>4$  時間) での処理は、PTH 分泌の阻害に影響を与えない。

当該技術分野において知られている手法を用いることにより、異なる細胞中の他のカルシウムレセプターに及ぼすカルシウムの影響を容易に判定することができる。このような影響は、細胞内カルシウムの増加に関しては、上皮小体細胞において観察されるものと類似するであろう。しかし、他の観点、例えば上皮小体ホルモン以外のホルモンの放出の原因または阻害における影響は異なることが予期される。

## 15 II. 無機イオンレセプター調節剤

20 無機イオンレセプター調節剤は、1つまたはそれ以上の無機イオンレセプター活性を呼び起こすか、または細胞外無機イオンにより引き起こされる1つまたはそれ以上の無機イオンレセプター活性を遮断する。カルシウムレセプター調節剤は、カルシウムレセプターに及ぼす細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  の影響を模倣または遮断することができる。好ましいカルシウムレセプター調節剤は、カルシウム模倣剤および

25 カルシウム拮抗剤である。

無機イオンレセプター調節剤は、ある分子が特定の活性を有すること（すなわちリード分子）が示された後に設計された分子をスクリーニングすることにより同定することができる。Nemeth et al., PCT/US 93/01642（国際公開 WO 94/18959）

本発明により記載される好ましい無機イオンレセプター調節剤は、極めて低い  $EC_{50}$  値を有する

$EC_{50}$  は、最大効果の半分の効果を引き起こす分子の濃度である。 $IC_{50}$  は、最大遮断効果の半分の効果を引き起こす分子の濃度である。 $EC_{50}$  または  $IC_{50}$  は、無機イオンレセプターにおける無機イオンの1つまたはそれ以上の活性をアッセイすることにより決定することができる。好ましくは、そのようなアッセイは、特定のカルシウムレセプターに特異的である。例えば、その産生または分泌が特定の無機イオンレセプターにより調節されるホルモンを測定するアッセイが好ましい。

10  $[Ca^{2+}]$  の増加は、例えば蛍光誘導剤を用いることにより、またはカルシウムレセプターをコードする核酸を注入したアフリカツメガエル卵母細胞中における  $Cl^-$  電流の増加を測定することにより、標準的な手法を用いて検出することができる。Nemeth et al., PCT/US 93/01642 (国際公開WO 94/18959)。例えば、カルシウムレセプターを発現する細胞、例えば上皮小  
15 体細胞、破骨細胞、腎傍糸球体細胞、近位尿細管細胞、遠位尿細管細胞、ヘンレのループの太い上行脚および/または集合管の細胞、表皮中のケラチノサイト、甲状腺中の傍濾胞細胞 (C細胞)、腸細胞、中枢神経系細胞、抹消神経系細胞、胎盤中の栄養芽細胞、血小板、血管平滑筋細胞、心房細胞、ガストリン分泌細胞、グルカゴン分泌細胞、腎糸球体間質細胞、乳腺細胞、ベータ細胞、脂肪細胞、免疫細胞および胃腸管細胞からポリ (A)<sup>+</sup> mRNA を得ることができる。好ましくは、核酸は上皮小体細胞、C細胞または破骨細胞から得る。より好ましくは、核酸はカルシウムレセプターをコードし、プラスミドまたはベクター上に存在する。

好ましくは、この分子は、カルシウムレセプターにおいて  $5 \mu M$  以下、より好ましくは  $1 \mu M$  以下、 $100 nM$ 、 $10 nM$ 、または  $1 nM$  の  $EC_{50}$  または  $IC_{50}$  を有するカルシウム模倣剤またはカルシウム拮抗剤である。このような低い  $EC_{50}$  または  $IC_{50}$  の値は、治療または診断のためにインビボまたはインビトロで用いるべき分子の濃度を低くすることを可能にするため、有利である。このような低い  $EC_{50}$  および  $IC_{50}$  を有する分子の発見は、同様の効力および有効性を有

するさらなる分子の設計および合成を可能とする。

好ましい態様においては、カルシウムレセプター調節剤は、インビトロで上皮小体細胞からの上皮小体ホルモンの分泌を阻害し、インビボでPTH分泌を減少させ；インビトロでC細胞からのカルシトニン分泌を促進し、インビボでカルシトニンレベルを上昇させ；またはインビトロで破骨細胞による骨吸収を遮断し、インビボで骨吸収を阻害する、カルシウム模倣剤である。

別の好ましい態様においては、カルシウムレセプター調節剤は、インビトロで上皮小体細胞からの上皮小体ホルモンの分泌を呼び起こし、インビボで上皮小体ホルモンのレベルを上昇させる、カルシウム拮抗剤である。

10 好ましくは、この薬剤は、特定の細胞において、無機イオンレセプター活性、より好ましくはカルシウムレセプター活性を選択的に標的とする。「選択的に」とは、この分子が、ある定められた濃度の薬剤について、1つのタイプの細胞において、別のタイプの細胞におけるよりも、無機イオンレセプター活性により大きい影響を示すことを意味する。好ましくは、影響の差異は10倍またはそれ以上である。好ましくは、濃度は血漿濃度を表し、測定される影響は細胞外メッセンジャー、例えば血漿カルシトニン、上皮小体ホルモンまたは血漿カルシウム等である。例えば、好ましい態様においては、この薬剤はカルシトニン分泌と比較してPTH分泌を選択的に標的とする。

20 他の好ましい態様においては、この分子は、上皮小体細胞、破骨細胞、腎傍糸球体細胞、近位尿細管細胞、遠位尿細管細胞、ヘンレのループの太い上行脚および／または集合管の細胞、中枢神経系細胞、抹消神経系細胞、表皮中のケラチノサイト、甲状腺中の傍濾胞細胞（C細胞）、腸細胞、胎盤中の栄養芽細胞、血小板、血管平滑筋細胞、心房細胞、ガストリン分泌細胞、グルカゴン分泌細胞、腎系球体間質細胞、乳腺細胞、ベータ細胞、脂肪細胞、免疫細胞および胃腸管細胞からなる群より選択される1つまたはそれ以上の、ただしすべてではない細胞において、 $1\mu\text{M}$ 以下の $\text{EC}_{50}$ または $\text{IC}_{50}$ を有する。

25 好ましくは、無機イオンレセプター調節剤は、無機イオンレセプターを有する細胞において細胞外イオンのすべての影響を模倣または遮断する。例えば、カルシウムレセプター調節剤は好ましくは、カルシウムレセプターを有する細胞にお

いて細胞外イオンのすべての影響を模倣または遮断する。カルシウム模倣剤は、細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  のすべての生物学的活性を有する必要はないが、少なくとも1つのそのような活性を模倣する。同様に、カルシウム拮抗剤は、細胞外カルシウムにより引き起こされるすべての活性を減少または妨害する必要はない。さらに、異なるカルシウム模倣剤および異なるカルシウム拮抗剤は、その影響を示すためにはカルシウムレセプター上の細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  と同一の部位に結合する必要はない。

#### A. カルシウム模倣剤

カルシウムレセプターにおいて  $\text{Ca}^{2+}$  の活性を模倣または遮断する分子の能力は、当該技術分野において知られている方法を用いて決定することができ、

10 Nemeth et al., PCT/US 93/01642 (国際公開WO 94/18959) により記載されている。例えば、カルシウム模倣剤は、インビトロで上皮小体細胞について試験したときに、以下の活性の1つまたはそれ以上、好ましくはすべてを有する：

1. 分子は、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の急速（ピークまでの時間 < 5 秒）かつ一時的な増加を生じさせ、これは  $1 \mu\text{M}$  の  $\text{La}^{3+}$  または  $1 \mu\text{M}$  の  $\text{Gd}^{3+}$  による阻害に対して無反応性である。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の増加は細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  の不存在下で持続するが、（細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  の不存在下）イオノマイシンでの前処理によって阻止される；

2. 分子は、細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  の準最大濃度により誘発される  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の増加を促進する；

20 3. 細胞外  $\text{Ca}^{2+}$  により誘発される  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の増加は、ジヒドロピリジン類によって阻害されない；

4. 分子により引き起こされる  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の一時的増加は、 $10 \text{ mM}$  のフッ化ナトリウムでの10分間の前処理によって阻止される；

5. 分子により引き起こされる  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  の一時的増加は、プロテインキナーゼC (PKC) の活性化剤、例えばホルボルミリスレートアセテート (PMA)、メゼレインまたは (-) -インドラクタムV等での前処理によって減少する。プロテイン・キナーゼC活性化剤の総体的効果は、最大応答に影響を与えることなく、分子の濃度-応答曲線を右にシフトさせることである；

25

6. 分子は、イノシトール-1, 4, 5-三リン酸および/またはジアシルル

グリセロールの生成の急速な (< 30 秒) 増加を引き起こす；

7. 分子は、ドーパミンまたはイソプロテレノール刺激サイクリックAMP形成を阻害する；

8. 分子は、PTH分泌を阻害する；

5 9. 百日咳トキシン (100 ng/ml、> 4 時間) での前処理は、サイクリックAMP形成における分子の阻害効果を妨害するが、 $[Ca^{2+}]_i$ 、イノシトール-1, 4, 5-三リン酸またはジアシルグリセロールの増加およびPTH分泌の減少に影響を与えない；

10 10. 分子は、ウシまたはヒト上皮小体細胞からのホリ (A) '濃縮mRNAを注入したアフリカツメガエル卵母細胞においてCl<sup>-</sup>電流の増加を誘発するが、水またはラットの脳もしくは肝臓mRNAを注入したアフリカツメガエル卵母細胞には影響を与えない；

11. 同様に、上皮小体細胞からのクローン化カルシウムレセプターを用いた場合、分子は、レセプターをコードする特定のcDNAまたはmRNA分子を注入したアフリカツメガエル卵母細胞の応答を誘発するであろう。

入手可能な技術を用いて、異なるカルシウム活性を測定することができる。  
Nemeth et al., PCT/US 93/01642 (国際公開WO 94/18959)。他のカルシウム応答性細胞において、好ましくはカルシウムレセプターにおいてCa<sup>2+</sup>活性を模倣する分子の同様の定義は、本明細書およびNemeth et al., PCT/US 93/01642 (国際公開WO 94/18959) において提供される実施例から明らかである。

好ましくは、この薬剤は、本明細書またはNemeth et al., PCT/US 93/01642 (国際公開WO 94/18959) に記載されるバイオアッセイにより測定して、以下の活性の1つまたはそれ以上、より好ましくはすべてを有する：  
25 細胞内カルシウムの一時的増加を呼び起こし (好ましくは細胞内カルシウムを移動させることにより)、30 秒間より短い遅延時間を有する； $[Ca^{2+}]_i$ の急速な (30 秒間以内に生ずる) 増加を呼び起こし； $[Ca^{2+}]_i$ の持続的増加 (30 秒間より長い) を呼び起こし (好ましくは細胞外カルシウムの流入を引き起こすことにより)；イノシトール-1, 4, 5-三リン酸またはジアシルグリセロ

ールのレベルの増加を呼び起こし（好ましくは60秒間より短い間に）；そしてドーパミンまたはイソプロテレノール刺激サイクリックAMP形成を阻害する。

- 5  $[Ca^{2+}]_i$ の一時的な増加は、好ましくは、細胞を10mMのフッ化ナトリウムで10分間前処理することにより阻止されるか、または一時的な増加は、プロテインキナーゼC（PKC）の活性化剤、好ましくはホルボルミリステートアセテート（PMA）、メゼレインまたは（-）-インドラクタムVで細胞を軽く（10分以内）前処理することにより減少する。

#### B. カルシウム拮抗剤

- 10 細胞外カルシウムの活性を遮断する分子の能力は、標準的な方法を用いて判定することができる（Nemeth et al., PCT/US93/01642（国際公開WO94/18959））。例えば、細胞外カルシウムの影響を遮断する分子は、上皮小体細胞に関して用いられる場合、インビトロで上皮小体細胞について試験したときに以下の活性の1つまたはそれ以上、好ましくはすべてを保有する：

- 15 1. 分子は、部分的にまたは完全に、増加した細胞外 $Ca^{2+}$ 濃度の以下の能力を遮断する：

- a)  $[Ca^{2+}]_i$ の増加、  
b) 細胞内 $Ca^{2+}$ の移動、  
c) イノシトール-1, 4, 5-三リン酸の生成の増加、  
20 d) ドーパミンまたはイソプロテレノール刺激サイクリックAMP形成の減少、および  
e) PTH分泌の阻害；

2. 分子は、細胞外 $Ca^{2+}$ またはカルシウム模倣剤によって誘発される、ウシまたはヒト上皮小体細胞からのホリ（A） $mRNA$ を注入したアフリカツメガエル卵母細胞中の $Cl^-$ 電流の増加を妨げるが、水または肝臓 $mRNA$ を注入したアフリカツメガエル卵母細胞では妨げない；

3. 同様に、上皮小体細胞からのクローン化カルシウムレセプターを用いた場合、分子は、カルシウムレセプターをコードする特定の $cDNA$ 、 $mRNA$ または $cRNA$ を注入したアフリカツメガエル卵母細胞の、細胞外 $Ca^{2+}$ またはカル

シウム模倣化合物により誘発された応答を妨げる。

カルシウム応答性細胞において、好ましくはカルシウムレセプターにおいて  $Ca^{2+}$  活性を遮断する分子の同様の定義は、本明細書および Nemeth et al., PCT/US 93/01642 (国際公開WO 94/18959) において提供される実施例から明らかである。

### III. 疾病または疾患の治療

本発明により記載される化合物の好ましい用途は、無機イオンレセプター活性を調節することにより異なる疾病または疾患を治療または予防することである。本発明の無機イオンレセプター調節剤は、無機イオンレセプターに影響を与え、

10 1 つまたはそれ以上の細胞性効果を引き起こし、最終的には治療的效果を生ずる。無機イオンレセプター、例えばカルシウムレセプターを有する細胞を標的とすることにより、本発明により異なる疾病および疾患を治療することができる。例えば、原発性上皮小体機能亢進症 (HPT) は高カルシウム血症および循環 PTH のレベルの増加により特徴づけられる。HPT の主要なタイプに付随する欠陥は上皮小体細胞の、細胞外  $Ca^{2+}$  による負のフィードバック制御に対する感受性の減少である。したがって、原発性 HPT 患者からの組織では、細胞外  $Ca^{2+}$  に対する「セットポイント」が右にシフトし、そのため PTH 分泌を抑制するためには通常より高い細胞外  $Ca^{2+}$  濃度が必要である。さらに、原発性 HPT では、

15 高い細胞外  $Ca^{2+}$  濃度でさえもしばしば PTH 分泌を部分的にしか抑制しない。二次 (尿毒症の) HPT では、 $Ca^{2+}$  が抑制する PTH 分泌の程度が正常であっても、細胞外  $Ca^{2+}$  に対するセットポイントが同様に増加していることが観察される。PTH 分泌の変化は、 $[Ca^{2+}]_i$  の変化に平行である：細胞外  $Ca^{2+}$  誘導性の  $[Ca^{2+}]_i$  増加のセットポイントは右にシフトし、このような増加の程度は減少する。

20

25 細胞外  $Ca^{2+}$  の作用を模倣する分子は、原発性および二次 HPT の両方の長期管理において有益である。このような分子は、高カルシウム血症状態単独では達成できない PTH 分泌抑制に必要な付加刺激を提供し、このことにより高カルシウム血症状態の軽減を助ける。細胞外  $Ca^{2+}$  より大きい効力を有する分子は、腺腫様組織で特に厄介である PTH 分泌の明白な非抑制可能因子を征服し得る。別



にまたは付加的に、長期高カルシウム血症がウシおよびヒト腺腫症上皮小体組織において *preproPTHmRNA* のレベルを抑制することが示されているため、このような分子は、PTHの合成を抑制することができる。長期高カルシウム血症はまた上皮小体細胞のインビトロでの増殖を抑制し、したがってカルシウム模倣剤は、二次HPTに特徴的な上皮小体細胞過形成の制限にもまた有効でありうる。

上皮小体以外の細胞は、細胞外  $Ca^{2+}$  濃度の物理的变化に直接応答しうる。例えば、甲状腺中の傍濾胞細胞（C細胞）からのカルシトニン分泌は、細胞外  $Ca^{2+}$  の濃度の変化により制御される。

10 単離された破骨細胞は、細胞外  $Ca^{2+}$  の濃度の増加に応答し、これに対応して、部分的には細胞内  $Ca^{2+}$  の移動から生ずる  $[Ca^{2+}]_i$  が増加する。破骨細胞における  $[Ca^{2+}]_i$  の増加は、骨吸収の阻害を伴う。骨形成破骨細胞からのアルカリホスファターゼの放出は、カルシウムにより直接刺激される。

腎臓の傍糸球体細胞からのレニンの分泌は、PTH分泌と同様に、細胞外  $Ca^{2+}$  の濃度の増加により抑制される。細胞外  $Ca^{2+}$  はこれらの細胞において細胞内  $Ca^{2+}$  の移動を引き起こす。カルシウムに応答する他の腎細胞は以下のとおりである：上昇した  $Ca^{2+}$  は、近位尿細管細胞による  $1, 25 (OH)_2$ -ビタミンDの形成を阻害し、遠位尿細管細胞においてカルシウム結合蛋白質の産生を刺激し、 $Ca^{2+}$  および  $Mg^{2+}$  の尿細管再吸収およびヘンレのループの髓質太い上行脚 (MTAL) におけるバソプレシンの作用を阻害し、皮質集合管細胞におけるバソプレシンの作用を減少させ、腎糸球体の血管の血管平滑筋細胞に影響を及ぼす。

カルシウムはまた、腸ギブレル細胞、乳腺細胞および皮膚細胞の分化を促進し、心房からの心房性ナトリウム利尿ペプチドの分泌を阻害し；血小板中でのcAMP蓄積を減少させ；ガストリンおよびグルカゴンの分泌を変化させ；血管平滑筋細胞に作用して細胞の血管作動性因子の分泌を変化させ；そして中枢神経系および末梢神経系の細胞に影響を及ぼす。

したがって、 $Ca^{2+}$  は、その細胞内シグナルとしての重要な役割に加えて、細胞外シグナルとして機能してある特定の細胞の応答をも制御していることを示唆する十分な指標がある。本発明の分子は、これらの細胞における破壊された  $Ca^{2+}$

<sup>2+</sup> 応答と関連する疾病および疾患の治療に用いることができる。

影響された細胞に基づいて治療または予防しうる特定の疾病および疾患には、急発作、卒中、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素症誘導性神経細胞障害（例えば心停止または新生児窮迫におけるもの）、てんかん、神経変質性疾患（例えばアルツハイマー病、ハンチントン病およびパーキンソン病）、痴呆、筋緊張、鬱病、不安、恐慌疾患、強迫神経症、外傷後ストレス疾患、精神分裂症、悪性神経弛緩症候群、およびツーレット症候群等の中樞神経系の疾病および疾患；不適当なADH分泌（S I A H）の症候群、肝硬変、心不全およびネフローゼ等の、腎臓による過剰水分再吸収が関与する疾患；高血圧症；カチオン性抗生物質（例えばアミノグリコシド抗生物質）からの腎毒性の予防および／または低減；下痢および大腸けいれん等の消化管運動性疾患；胃腸潰瘍疾患；サルコイドーシス等の胃腸吸収疾患；および自己免疫疾患および臓器移植拒絶等も含まれる

本発明の無機イオンレセプター調節剤は、典型的にはヒトの患者の治療に用いられるが、これらを他の温血動物種、例えば、他の霊長類および、豚、牛、家禽等の家畜、および馬、犬および猫等の競技動物およびペットにおける同様のまたは同一の疾病または疾患を治療するために用いることもできる。

#### IV. 投与

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはプロドラッグは、それ自体で、またはそれを適当な担体または賦形剤とともに混合した医薬組成物中でヒト患者に投与することができる。薬剤の処方および投与のための技術は、“Remington's Pharmaceutical Sciences”, Mack Publishing Co., Easton, PAの最新版に見いだすことができる。イオン模倣剤およびイオン拮抗剤の投与は、Nemeth, et al., PCT/US93/01642（国際公開WO94/18959）において議論されている。

「医薬組成物」とは、1またはそれ以上の、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくはプロドラッグと、他の化学化合物、例えば生理学的に許容される担体および賦形剤との混合物を表す。医薬組成物の目的は、化合物の生物への投与を容易にすることである。

「プロドラッグ」とは、インビボで親薬剤に変換される薬剤を表す。プロドラッグは、場合によっては親薬剤よりも投与が容易であるため、しばしば有用である。例えば、これらは経口投与により生物学的利用能があるが、親薬剤はそうではない。また、プロドラッグは親薬剤に比べて医薬組成物中への改良された溶解性を有していてもよい。プロドラッグの例は、エステル（「プロドラッグ」）として投与されて細胞膜を通る輸送（ここでは水溶性は有利ではない）を容易にするが、その後細胞内（ここでは水溶性が有利である）にいったん入るとここで代謝的に加水分解されてカルボン酸となるような本発明の化合物であるが、これに限定されない。

10 本明細書において用いる場合、「エステル」とは、R<sup>n</sup>が記載される基のうち水素以外の任意のものである、本明細書で定義されるカルボキシル基を表す

本明細書において用いる場合、「生理学的に許容される担体」とは、生物に有意な刺激を引き起こさず、投与される化合物の生物学的活性および特性を阻害しない担体または希釈剤を表す。

15 「賦形剤」とは、医薬組成物に添加して化合物の投与をさらに容易にする不活性物質を表す。賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖および種類の澱粉、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油およびポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

20 適当な形態は、部分的には、用途および注入経路（例えば経口、経皮または注入）に依存する。このような形態は、標的細胞が多細胞宿主中に存在しても培養物中に存在しても、薬剤が標的細胞に到達することを可能にしなければならない。例えば、血流中に注入される薬学的製剤または組成物は、用いられる濃度で可溶性でなければならない。他の因子は当該技術分野において知られており、これには例えば薬剤または組成物がその効果を与えることを妨害する毒性および形態等  
25 について考慮することが含まれる。

薬剤はまた、薬学的に許容しうる塩（例えば酸付加塩）およびその複合体として処方することもできる。このような塩の製造は、薬剤の生理学的効果を与えることを妨害することなく薬剤の物理学的特性を変更することにより薬理学的使用を可能にする。物理学的性質の有用な変更には、融点を低下させて経粘膜投与を

容易にすることおよび溶解性を高めてより高い濃度の薬剤の投与を可能にすることが含まれる

全身投与には、経口投与が好ましい。代替法として、例えば、筋肉内、静脈内、腹腔内、および皮下注射を用いることもできる。注射のためには、本発明の分子を液体溶液状、好ましくは、ハंक溶液またはリンゲル溶液などの生理学的に適合性の緩衝液中で処方する。さらに、分子を固形で処方し、使用する直前に再溶解または懸濁させることもできる。凍結乾燥形を製造することもできる。

経粘膜的または経皮的方法により全身投与してもよく、または分子を経口的に投与することもできる。経粘膜または経皮投与のためには、浸透させるべき隔壁に適切な浸透剤を処方用いる。このような浸透剤は、当該技術分野において一般に知られており、例えば、経粘膜投与のための胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体を含む。さらに、界面活性剤を用いて浸透を容易にすることもできる。経粘膜投与は、例えば鼻腔スプレー、または座薬を用いるものでもよい。経口投与のためには、分子をカプセル、錠剤、およびトニック等の慣用的な経口投与形で処方する。

局所投与のためには、本発明の分子を、当該技術分野において一般に知られているような軟膏、膏薬、ゲルまたはクリームに処方する

一般に、治療的有效量は、その $EC_{50}$ または $IC_{50}$ および患者の年齢および体格、ならびに罹患している疾病または疾患に依存して、分子約 $1\text{ nM} \sim 3\text{ }\mu\text{M}$ 、好ましくは $0.1\text{ nM} \sim 1\text{ }\mu\text{M}$ である。一般に、治療すべき動物 $1\text{ kg}$ あたり約 $0.1 \sim 50\text{ mg}$ 、好ましくは $0.01 \sim 20\text{ mg}$ の量である

#### 実施例

以下に本発明の化合物の合成例を記載するが、これらは本発明を限定するものではない

実施例 1～23においては、図1に示す化合物を合成した。式(1)においてXがOである本発明の化合物は、出発原料として、2-、3-または4-クロロフェノールを用いて、図2のスキームにしたがって合成した。式(1)においてXがSである本発明の化合物は、出発原料として2-または4-クロロチオフェノールを用いて、図3のスキームにしたがって合成した。ただし、場合によって

は溶媒として塩化メチレンを用いた。また、式(1)においてAr<sub>1</sub>がベンゾチアゾールまたはベンゾオキサゾールである本発明の化合物は、図4のスキームにしたがって合成した。

また、実施例24～36においては、図5～図7に示すスキームにしたがって、  
5 本発明の化合物を合成した。

(実施例1) 化合物2の合成

2-クロロフェノール500mg (3.88mmol)を、アセトニトリル10mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム582mg (4.28mmol)および1,4-ジブロモブタンを添加し、80℃、3時間加熱還流下にて反応させた。  
10 反応終了後、室温にて放冷しさらに水を注加し、酢酸エチルにて分液抽出を行った。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。これら有機層を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー50g (ヘキサン/アセトン=12:1)にて精製し、無色透明シロップ状の化合物1を、994mg (3.88mmol)収率100%にて得た。

15 続いて、得られた化合物1 994mg (3.88mmol)をアセトニトリル18mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム652mg (4.7mmol)および(R)-3-メトキシ-α-メチルベンジルアミン1.1g (7.28mmol)を添加し、90℃にて12時間加熱還流下にて攪拌した。反応終了後、室温にて放冷し水を注加した。続いて酢酸エチル、飽和食塩水にてそれぞれ分液抽出および洗浄を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。有機層を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー100g (クロロホルム/メタノール=50:1)にて精製し、薄黄色透明シロップ状の化合物2を643mg (1.93mmol)収率50.2%にて得た

MS m/z : 333 <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.34 (3H, d, J=6.7Hz), 1.60-1.73 (1H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.48-2.62 (2H, m), 3.75 (3H, q, J=6.7Hz), 3.81 (3H, s), 3.98 (2H, t, J=6.7Hz), 6.77 (1H, dd, J=7.4Hz, J=2.0Hz), 6.89-6.90 (4H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J=9.0Hz, J=2.0Hz)

6 Hz)。

(実施例2) 化合物4の合成

1. 4-ジブロモブタンの代わりに1, 5-ジブロモペンタンを用いて、同様な二工程によって目的とする化合物4を得た。

5 MS m/z : 347 <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.35 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.48-1.57 (4H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.44-2.55 (2H, m), 3.74 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.77-6.79 (1H, m), 6.85-6.89 (4H, m), 7.16-7.26 (2H, m)。  
10

(実施例3) 化合物6の合成

同様に 1, 4-ジブロモブタンの代わりに1, 6-ジブロモヘキサンを用いて 同様な二工程によって目的とする化合物6を得た。

15 MS m/z : 361 <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.35 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.34-1.39 (2H, m), 1.45-1.54 (4H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.41-2.54 (2H, m), 3.73 (1H, q, J=7.0 Hz), 3.81 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.77-6.78 (1H, m), 6.85-6.90 (4H, m), 7.17-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=1.0 Hz)。  
20

(実施例4) 化合物8の合成

3-クロロフェノール548mg (4.25mmol)を、アセトニトリル10mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム652mg (4.72mmol)および1, 4-ジブロモブタン0.56ml (4.69mmol)を注加し、80℃、  
25 3時間加熱還流下にて反応させた。反応終了後、室温にて放冷しさらに水を注加し、酢酸エチルにて分液抽出を行った。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。これら有機層を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー50g (ヘキサン/アセトン=12:1)にて精製し、無色透明シロップ状の化合物7を846mg (3.31mmol)

1) 収率88.3%にて得た。

続いて、得られた化合物7 846mg (3.31mmol) をアセトニトリル18mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム523mg (3.78mmol) および (R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン550mg (3.64mmol) を添加し、90℃にて12時間、加熱還流下にて撹拌した。反応終了後、室温にて放冷し、水を注加した。続いて酢酸エチル、飽和食塩水にてそれぞれ分液抽出および洗浄を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。有機層を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー100g (クロロホルム/メタノール=50:1) にて精製し、薄黄色透明シロップ状の化合物8を481mg (1.46mmol) 収率45.0%にて得た。

MS  $m/z$ : 333.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.35 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.57-1.67 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 3.74 (1H, q), 3.81 (3H, s), 3.90 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.74 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.85-6.86 (1H, m), 7.5-7.18 (1H, dd,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.22-7.26 (1H, m)

#### (実施例5) 化合物10の合成

1,4-ジブロモブタンの代わりに1,5-ジブロモペンタンを用いて、同様な二工程によって目的とする化合物10を得た

MS  $m/z$ : 347.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.35 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.43-1.56 (4H, m), 1.72-1.77 (2H, m), 2.43-2.56 (2H, m), 3.73 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.90 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.76 (1H, dd,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.70-6.79 (1H, m), 6.86-6.91 (4H, m), 7.17 (1H, dd,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.22-7.26 (1H, m)

#### (実施例6) 化合物12の合成

同様に、1,4-ジブロモブタンの代わりに1,6-ジブロモヘキサンを用いて、同様な二工程によって目的とする化合物12を得た

MS.  $m/z$ : 361.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.35 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.33-1.53 (6H, m), 1.72-1.77 (2H, m), 3.73 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.90 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 6.74-6.79 (2H, m), 6.86-6.91 (4H, m), 7.17 (1H, dd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.22-7.26 (1H, m).

(実施例7) 化合物14の合成

4-クロロフェノール362mg (2.82mmol)を、アセトニトリル5mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム429mg (3.10mmol)およびジブromブタン0.36ml (3.01mmol)を注加し、80℃、3時間、加熱還流下にて反応させた。反応終了後、室温にて放冷し、さらに水を注加し、酢酸エチルにて分液抽出を行った。得られた有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥させた。これら有機層を減圧下にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー50g (ヘキサン/アセトン=12:1)にて精製し、無色透明シロップ状の化合物13を414mg (1.62mmol)収率69.4%にて得た。

続いて、得られた化合物13 846mg (3.31mmol)をアセトニトリル18mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム523mg (3.78mmol)および(R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン550mg (3.64mmol)を添加し、90℃にて12時間、加熱還流下にて撹拌した。反応終了後、室温にて放冷し、水を注加した。続いて酢酸エチル、飽和食塩水にてそれぞれ分液抽出および洗浄を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。有機層を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー100g (クロロホルム/メタノール=50:1)にて精製し、薄黄色透明シロップ状の化合物14を481mg (1.46mmol)収率45.0%にて得た。

MS.  $m/z$ : 333.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.35 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.56-1.67 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 3.72-3.76 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.77-6.79 (3H, m), 6.88-6.90 (2H, m), 7.19-7.26 (3



H, m)。

(実施例8) 化合物16の合成

1, 4-ジブロモブタンの代わりに1, 5-ジブロモペンタンを用いて、同様な二工程によって目的とする化合物16を得た。

5 MS  $m/z$ : 347;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.34 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.43-1.56 (4H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 2.42-2.55 (2H, m), 2.42-2.55 (2H, m), 3.72 (2H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 6.76-6.80 (3H, m), 6.87-6.89 (2H, m), 7.19-7.26 (3H, m);

(実施例9) 化合物18の合成

同様に、1, 4-ジブロモブタンの代わりに1, 6-ジブロモヘキサンを用いて、同様な二工程によって目的とする化合物18を得た。

15 MS  $m/z$ : 361;  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.35 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.32-1.53 (6H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 2.41-2.53 (2H, m), 3.73 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.89 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.77-6.81 (3H, m), 6.88-6.89 (3H, m), 7.19-7.26 (3H, m);

(実施例10) 化合物20の合成

20 2-クロロチオフェノール330mg (2.28mmol)を塩化メチレン6.5mlに溶解させ、室温にてトリエチルアミン0.35ml (2.51mmol)および1, 3-ジブロモプロパン0.23ml (2.26mmol)を添加し、45°Cにて6時間、加熱還流下にて反応させた。反応終了後、室温にて反応系に再びトリエチルアミン0.30ml (2.15mmol)を滴下し、更に、(R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン350mg (2.31mmol)を  
25 添加し、90°Cにて12時間、加熱還流下にて攪拌した。反応終了後、室温にて放冷し、水を注加した。続いて酢酸エチル、飽和食塩水にてそれぞれ分液抽出および洗浄を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。有機層を減圧下にて濃縮し、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー50g (クロロホ

ルム/メタノール=65:1)にて精製し、薄黄色透明シロップ状の化合物20を102mg (0.304mmol) 二工程収率13.2%にて得た

MS  $m/z$ : 335,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.35 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.79-1.86 (2H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 2.91-3.03 (2H, m), 3.74 (1H, q,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.78 (1H, dd,  $J=2.5\text{Hz}$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.88-6.90 (2H, m), 7.07-7.11 (1H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.34 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ).

10 (実施例11) 化合物22の合成

同様に、1,3-ジブロモプロパンの代わりに1,4-ジブロモブタンを用いて、同様な二工程によって目的とする化合物22を得た。

MS  $m/z$ : 349,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.33 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 1.58-1.72 (4H, m), 2.43-2.56 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.72 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 6.87-6.88 (2H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.35 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

(実施例12) 化合物24の合成

20 同様に、1,3-ジブロモプロパンの代わりに1,5-ジブロモペンタンを用いて、同様な二工程によって目的とする化合物24を得た。

MS  $m/z$ : 363,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.34 (3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 1.42-1.55 (4H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 2.40-2.53 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.72 (1H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.77-6.79 (1H, m), 6.87-6.91 (2H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.18-7.26 (3H, m), 7.35 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

(実施例13) 化合物26の合成

同様に、1,3-ジブロモプロパンの代わりに1,6-ジブロモヘキサンを用

いて、同様な二工程によって目的とする化合物26を得た。

MS  $m/z$  : 377.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.34 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.41-1.50 (4H, m), 1.64-1.70 (2H, m), 2.90 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  
5 3.81 (3H, s), 6.77-6.79 (1H, m), 6.88-6.89 (2H, m), 7.06-7.11 (1H, m), 7.19-7.26 (3H, m), 7.35 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ )

(実施例14) 化合物28の合成

4-クロロチオフェノール540mg (3.77mmol)を塩化メチレン1  
10 0mlに溶解させ、室温にてトリエチルアミン1.60ml (11.5mmol)  
および1,3-ジブロモプロパン0.63ml (4.10mmol)を添加し、  
45℃にて3時間、加熱還流下にて反応させた。反応終了後、一旦塩化メチレン  
を減圧下にて除去し、残渣をアセトニトリル9mlに溶解させた。室温にて炭酸  
カリウム500mg (3.62mmol)を添加し、更に(R)-3-メトキシ  
15 - $\alpha$ -メチルベンジルアミン350mg (2.31mmol)を滴下し、90℃  
にて12時間、加熱還流下にて攪拌した。反応終了後、室温にて放冷し、水を注  
加した。続いて酢酸エチル、飽和食塩水にてそれぞれ分液抽出および洗浄を行い、  
得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。有機層を減圧下にて濃縮し、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー75g (クロロホルム/メタノール  
20 =65:1)にて精製し、薄黄色透明シロップ状の化合物28を397mg (1.13mmol)二工程収率33.1%にて得た。

MS  $m/z$  : 335.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.33 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.72-1.78 (2H, m), 2.50-2.55 (1H, m), 2.56-2.64 (1H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.71 (1  
25 H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.77-6.79 (1H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 7.22-7.25 (4H, m)

(実施例15) 化合物30の合成

同様に、1,3-ジブロモプロパンの代わりに1,4-ジブロモブタンを用い  
て、同様な二工程によって目的とする化合物30を得た。

MS  $m/z$  : 363,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.35 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.39–1.49 (2H, m), 1.60 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.39–2.44 (1H, m), 2.86 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, q,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.77–6.79 (1H, m), 6.87–6.88 (2H, m), 7.20–7.26 (5H, m).

(実施例16) 化合物32の合成

同様に、1,3-ジブロモプロパンの代わりに1,5-ジブロモペンタンを用いて、同様な二工程によって目的とする化合物32を得た。

10 MS  $m/z$  : 377,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.35 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 1.27–1.48 (4H, m), 1.60 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.39–2.44 (1H, m), 2.46–2.51 (1H, m), 2.85 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, q,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.76–6.79 (1H, m), 6.87–6.89  
15 (2H, m), 7.21–7.26 (5H, m)

(実施例17) 化合物34の合成

同様に、1,3-ジブロモプロパンの代わりに1,6-ジブロモヘキサンを用いて、同様な二工程によって目的とする化合物34を得た。

20 MS  $m/z$  : 349,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.34 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.52–1.67 (6H, m), 2.40–2.45 (1H, m), 2.48–2.53 (1H, m), 2.86 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.71 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 6.76–6.79 (1H, m), 6.86–6.88 (2H, m)

(実施例18) 化合物36の合成

25 2-メルカプトベンゾチアゾール440mg (2.63mmol)を塩化メチレン9mlに溶解させ、室温にてトリエチルアミン1.1ml (7.89mmol)、更に1,4-ジブロモブタン0.35ml (2.93mmol)を添加し、同温度にて12時間反応させた。反応終了後、一旦塩化メチレンを減圧下にて除去し、残渣をアセトニトリル8mlに溶解させた。室温にて炭酸カリウム800

mg (5.79 mmol) を添加し、更に (R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン 320 mg (2.12 mmol) を滴下し、90℃にて12時間、加熱還流下にて攪拌した。反応終了後、室温にて放冷し、水を注加した。続いて酢酸エチル、飽和食塩水にてそれぞれ分液抽出および洗浄を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。有機層を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー70 g (クロロホルム/メタノール=50:1) にて精製し、薄黄色透明シロップ状の化合物 36 を 267 mg (0.72 mmol) 二工程収率 27.1% にて得た。

MS  $m/z$ : 372.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.34 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.61-1.68 (2H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 3.32 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.73 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 6.87-6.89 (2H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.84 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ),

(実施例 19) 化合物 38 の合成

2-メルカプトベンゾチアゾール 409 mg (2.45 mmol) をアセトニトリル 4 ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム 690 mg (4.99 mmol)、および 1,5-ジブロモヘンタン 0.32 ml (2.68 mmol) を添加し、同温度にて1時間攪拌した。反応終了後、再び炭酸カリウム 420 mg (3.04 mmol) を添加し、さらに (R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン 260 mg (1.72 mmol) を滴下し、90℃にて12時間、加熱還流下にて攪拌した。反応終了後、室温にて放冷し、水を注加した。続いて酢酸エチル、飽和食塩水にてそれぞれ分液抽出および洗浄を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。有機層を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー50 g (クロロホルム/メタノール=50:1) にて精製し、薄黄色透明シロップ状の化合物 38 を 215 mg (0.57 mmol) 二工程収率 45.0% にて得た。

MS  $m/z$ : 386.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.33 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ )

z), 1.44-1.56 (4H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.42-2.51 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.39-7.42 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.5 Hz).

(実施例20) 化合物40の合成

1,5-ジブロモヘンタンの代わりに1,6-ジブロモヘキサンを用いて、同様な二工程によって目的とする化合物40を得た

MS m/z: 400 <sup>1</sup>H-NMR δ: 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.43-1.50 (6H, m), 1.80 (2H, tt, J=7.5 Hz), 2.40-2.52 (2H, m), 3.32 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.81 (3H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 6.87-6.89 (2H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=7.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.0 Hz).

(実施例21) 化合物42の合成

2-メルカプトベンゾキサゾール467mg (3.09mmol) をアセトニトリル7ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム527mg (3.81mmol)、および1,4-ジブロモブタン0.41ml (3.43mmol) を添加し、同温度にて12時間攪拌した。反応終了後、再びアセトニトリル4.4ml、および炭酸カリウム420mg (3.04mmol) を添加し、更に(R)-3-メトキシ-α-メチルベンジルアミン320mg (2.12mmol) を滴下し、90℃にて12時間、加熱還流下にて攪拌した。反応終了後、室温にて放冷し、水を注加した。続いてクロロホルム、飽和食塩水にてそれぞれ分液抽出および洗浄を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。有機層を減圧下にて濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー50g (クロロホルム/メタノール=60:1) にて精製し、薄黄色透明シロップ状の化合物42を14

7 mg (0.41 mmol) 二工程収率 13.4%にて得た。

MS  $m/z$ : 356  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.35 (3H, d,  $J=6.7$ ),  
1.61–1.68 (2H, m), 1.81–1.89 (2H, m), 2.46  
–2.59 (2H, m), 3.28 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.73 (1  
5 H, q,  $J=6.7\text{ Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 6.76–6.78 (1H,  
m), 6.88–6.89 (2H, m), 7.21–7.28 (3H, m), 7.  
42 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

(実施例 22) 化合物 44 の合成

1, 4-ジブロモブタンの代わりに 1, 5-ジブロモペンタンを用いて、同様  
10 な二工程によって目的とする化合物 44 を得た。

MS  $m/z$ : 370  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.33 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ),  
1.46–1.56 (4H, m), 1.81 (2H, m), 2.41–2.  
53 (2H, m), 3.29 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H,  
q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.76–6.78 (1H, m),  
15 6.86–6.89 (2H, m), 7.20–7.29 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ),  
7.42 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ).

(実施例 23) 化合物 46 の合成

1, 4-ジブロモブタンの代わりに 1, 6-ジブロモヘキサンを用いて、同様  
20 な二工程によって目的とする化合物 46 を得た。

MS  $m/z$ : 384  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.34 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  
1.32–1.62 (6H, m), 1.81 (2H, qq,  $J=7.5\text{ Hz}$ ),  
2.40–2.52 (2H, m), 3.29 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ),  
3.72 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 6.76–6.  
25 79 (1H, m), 6.87–6.89 (2H, m), 7.21–7.29 (3H,  
m), 7.43 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.59 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

(実施例 24) 化合物 52 および 53 の合成

5-メトキシグラミン 47 (25 g, 122.4 mmol) のEtOH (50

0 ml) 溶液に、 $\text{NaBH}_4$  (21.5 g, 568.3 mmol, 4.6 moleq.) を加え、5.5 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液に  $\text{NH}_4\text{Cl}$  を加え、室温にて撹拌後、反応液を水に注加した。AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和  $\text{NaCl aq.}$  にて洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥後、  
5 溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル,  $\text{CHCl}_3$ -AcOEt] にて精製後、無色プリズム晶 48 (17.31 g, 7.8%) を得た。

化合物 48 (17.3 g, 107.5 mmol) の無水 THF (500 ml) 溶液に、52.9%  $\text{NaH}$  (20 g, 500 mmol, 4.6 moleq.) を  
10 加え、室温にて 1.5 時間撹拌した。その後、塩化トシル (30 g,  $d=1.333$ , 157.4 mmol, 1.5 moleq.) を加え、室温にて 6 時間撹拌した。反応終了後、反応液を氷冷下、水に注加し、AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和  $\text{NaCl aq.}$  にて洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル,  $\text{CHCl}_3$ -AcOEt] にて精製後、無色プリズム晶 49 (36.8 g,  
15 82.8%) を得た。

$\text{BBr}_3$  (17 ml,  $d=2.698$ , 183.1 mmol) を、化合物 49 (28.43 g, 90.25 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (800 ml) に溶解した溶液に、内温  $0\sim 5^\circ\text{C}$  にて滴下し、室温にて 4 時間撹拌した。反応終了後、反応  
20 液を氷冷下、水に注加し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  にて抽出した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層は、水および飽和  $\text{NaCl aq.}$  にて洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 400 g,  $\text{CHCl}_3$ :  $\text{MeOH}=1000:1$ ] にて精製後、無色プリズム晶 50 (16.46 g, 60.6%) を得た。

25 化合物 50 (16.46 g, 54.7 mmol) の MeCN (300 ml) 溶液に、1,3-ジブロモプロパン (11.2 ml,  $d=1.333$ , 109.5 mmol, 2.0 moleq.) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (22 g, 159.2 mmol, 2.9 moleq.) を加え、外温  $60^\circ\text{C}$  にて 2.5 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水およ



び飽和NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, n-ヘキサン-アセトン] にて精製後、無色プリズム晶 51 (18.34 g, 79.7%) を得た。

化合物 51 (200 mg, 0.48 mmol) のMeCN (3 ml) 溶液に、  
5 (R) -3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (142.52 mg, 0.95 mmol, 2.0 moleq.) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (131.3 mg, 0.95 mmol, 2.0 moleq.) を加え、外温60℃にて4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた黄褐色残渣をEtOH (3 ml) に溶解し、35% KOH aq. (1 ml) を加え、外温80℃にて2時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、水に注加し、AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル 52 (122.6 mg, 93.8%) を得た。  
15 MS m/z : 338 (M<sup>+</sup>)。 <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 1.36 (3H, d, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.97 (2H, dt, J=6.7, 12.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.30 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.67 (1H, dt, J=6.7, 11.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.74 (1H, dt, J=6.7, 13.4 Hz, CH<sub>2</sub>),  
20 3.77 (1H, q, J=6.7 Hz, CH), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 6.78 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz, C<sub>5</sub>-H), 6.82 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz, C<sub>6</sub>-H), 6.90 (2H, d, J=1.8 Hz, C<sub>2</sub>-H), 6.91 (1H, d, J=7.9 Hz, C<sub>4</sub>-H), 6.94 (1H, s, C<sub>3</sub>-H), 6.99 (1H, d, J=1.8 Hz, C<sub>4</sub>-H), 7.21 (1H, d, J=7.9 Hz, C<sub>7</sub>-H), 7.23 (1H, t, J=7.9 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.81 (1H, s, NH)

化合物 51 (200 mg, 0.48 mmol) のMeCN (3 ml) 溶液に (R) -1-(1-ナフチル) エチルアミン (162.7 mg, 0.95 mmol, 2.

0 moleq.) および  $K_2CO_3$  (131.3 mg, 0.95 mmol, 2.0 moleq.) を加え、外温  $60^\circ C$  にて4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。 $Na_2SO_4$ にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた黄褐色残渣をEtOH (1 ml) に溶解し、35% KOH aq. (1 ml) を加え、外温  $80^\circ C$  にて2時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、水に注加し、AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。 $Na_2SO_4$ にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル 53 (122.6 mg, 93.8%) を得た。

MS  $m/z$ : 358 ( $M^+$ )  $^1H-NMR$   $\delta$ : 1.53 (3H, d,  $J=6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 2.03 (2H, dt,  $J=6.7, 12.8$  Hz,  $CH_2$ ), 2.30 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.83 (2H, dt,  $J=6.7, 12.8$  Hz,  $CH_2$ ), 4.12 (2H, dt,  $J=3.1, 9.2$  Hz,  $CH_2$ ), 4.68 (1H, q,  $J=6.7$  Hz,  $CH$ ), 6.83 (1H, dd,  $J=1.8, 9.2$  Hz,  $C_2-H$ ), 6.94 (1H, s,  $C_2-H$ ), 7.01 (1H, d,  $J=1.8$  Hz,  $C_4-H$ ), 7.21 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $C_4-H$ ), 7.48 (1H, t,  $J=7.9$  Hz,  $C_5-H$ ), 7.49 (1H, t,  $J=7.9$  Hz,  $C_5-H$ ), 7.50 (1H, t,  $J=7.9$  Hz,  $C_5-H$ ), 7.68 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $C_5-H$ ), 7.75 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $C_5-H$ ), 7.82 (1H, s,  $NH$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=1.8, 7.9$  Hz,  $C_5-H$ ), 8.21 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $C_7-H$ ).

(実施例25) 化合物56の合成

25 9-ヒドロキシフルオレン 54 (500 mg, 2.74 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液に3-ブロモ-1-プロパノール (0.273 ml,  $d=1.537$ , 3.02 mmol, 1.1 moleq.) および  $p-TsOH \cdot H_2O$  (5.1 mg, 0.027 mmol, 0.01 moleq.) を加え、室温にて1時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEtにて抽出した。

AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、n-ヘキサン-AcOEt〕にて精製後、無色オイル55 (723.4 mg, 87.0%) を得た。

- 5 化合物55 (200 mg, 0.66 mmol) のMeCN (3 ml) 溶液に (R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (148.5 mg, 0.99 mmol, 1.5 moleq.) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (136.8 mg, 0.99 mmol, 1.5 moleq.) を加え、外温60℃にて4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、AcOEt-n-ヘキサン〕にて精製し、無色オイル56 (216.6 mg, 88.0%) を得た。

- MS m/z : 373 (M<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 1.30 (3H, d, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.67 (2H, dt, J=6.7, 13.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.49 (1H, dt, J=6.7, 14.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.56 (1H, dt, J=6.7, 11.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.21 (2H, t, J=6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.69 (1H, q, J=6.7 Hz, CH), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.59 (1H, s, CH), 6.76 (1H, dd, J=1.8, 7.9 Hz, C<sub>6</sub>-H), 6.85 (1H, d, J=1.8 Hz, C<sub>2</sub>-H), 6.87 (1H, d, J=7.9 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.21 (1H, t, J=7.9 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.28 (2H, t, J=7.9 Hz, C<sub>3</sub>, C<sub>5</sub>-H), 7.37 (2H, t, J=7.9 Hz, C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>-H), 7.53 (1H, d, J=7.9 Hz, C<sub>4</sub>-H), 7.55 (1H, d, J=7.9 Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.65 (2H, d, J=7.9 Hz, C<sub>1</sub>, C<sub>8</sub>-H), 7.81 (1H, s, NH)。

#### (実施例26) 化合物59の合成

2-ヒドロキシフルオレン57 (200 mg, 1.1 mmol) のMeCN (3 ml) 溶液に1,3-ジブロモプロパン (0.22 ml, d=1.333, 2.2 mmol, 2.0 moleq.) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (182.0 mg, 1.

32 mmol, 1.2 moleq.) を加え、外温60℃にて4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、n-ヘキサン-AcOEt〕にて精製後、無色プリズム晶58 (202.4 mg, 73.3%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ: 2.35 (2H, dt, J=6.1, 12.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.64 (2H, t, J=6.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.86 (2H, s, C<sub>9</sub>-H<sub>2</sub>), 4.17 (2H, t, J=6.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 6.93 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz, C<sub>2</sub>-H), 7.11 (1H, d, J=1.8 Hz, C<sub>4</sub>-H), 7.23 (1H, t, J=7.3 Hz, C<sub>6</sub>-H), 7.34 (1H, t, J=7.3 Hz, C<sub>7</sub>-H), 7.50 (1H, d, J=7.3 Hz, C<sub>1</sub>-H), 7.67 (1H, d, J=6.7 Hz, C<sub>8</sub>-H), 7.69 (1H, t, J=6.7 Hz, C<sub>5</sub>-H)。

15 化合物58 (100 mg, 0.33 mmol) のMeCN (3 ml) 溶液に(R)-3-メトキシ-α-メチルベンジルアミン (49.5 mg, 0.33 mmol, 1.0 moleq.) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54.7 mg, 0.40 mmol, 1.2 moleq.) を加え、外温60℃にて4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、AcOEt-n-ヘキサン〕にて精製し、無色オイル59 (216.6 mg, 88.0%) を得た。

20 MS m/z: 373 (M<sup>+</sup>)。 <sup>1</sup>H-NMR δ: 1.36 (3H, d, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.96 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.65 (1H, dt, J=6.7, 11.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.73 (1H, dt, J=6.7, 12.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.77 (1H, q, J=6.7 Hz, CH), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.85 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 4.07 (2H, q, J=5.5 Hz, C<sub>9</sub>-H<sub>2</sub>), 6.77 (1H, dd, J=1.8, 7.3 Hz, C<sub>2</sub>-H), 6.89 (1H, d, J=1.2 Hz, C<sub>4</sub>-H), 6.90 (1H,

d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $C_4-H$ ), 6.90 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $C_2-H$ ), 7.06 (1H, s,  $C_4-H$ ), 7.22 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $C_5-H$ ), 7.22 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $C_6-H$ ), 7.33 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $C_7-H$ ), 7.49 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $C_{11}-H$ ), 7.65 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $C_8-H$ ), 7.68 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $C_9-H$ ).

(実施例27) 化合物62の合成

o-クロロフェノール60 (500mg, 3.89mmol) のMeCN (3ml) 溶液に1,3-ジブロモプロパン (0.39ml, d=1.989, 3.89mmol, 1.0moleq.) および $K_2CO_3$  (591.2mg, 4.28mmol, 1.1moleq.) を加え、外温60℃にて4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。 $Na_2SO_4$ にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル61 (824.0mg, 84.9%) を得た。

化合物61 (200mg, 0.66mmol) のMeCN (3ml) 溶液に(R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (148.5mg, 0.99mmol, 1.5moleq.) および $K_2CO_3$  (136.8mg, 0.99mmol, 1.5moleq.) を加え、外温60℃にて4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。 $Na_2SO_4$ にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル62 (222.6mg, 87.1%) を得た。

MS  $m/z$ : 319 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR  $\delta$ : 1.37 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ,  $CH_3$ ), 1.99 (2H, dt,  $J=6.7, 12.2\text{ Hz}$ ,  $CH_2$ ), 2.67 (1H, dt,  $J=6.7, 13.4\text{ Hz}$ ,  $CH_2$ ), 2.75 (1H, dt,  $J=6.7, 11.6\text{ Hz}$ ,  $CH_2$ ), 3.75-3.79 (1H, m,  $CH$ ), 3.78 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4.09 (2H, dt,  $J=1.8,$

6. 1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6. 77 (1H, dd,  $J=1. 8, 7. 3 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_9\text{-H}$ ), 6. 89 (1H, t,  $J=7. 9 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 6. 90 (1H, d,  $J=1. 8 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6. 90 (1H, d,  $J=7. 9 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 6. 90 (1H, d,  $J=7. 9 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7. 20 (1H, dt,  $J=1. 8, 7. 3 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7. 22 (1H, t,  $J=7. 9 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7. 4 (1H, dd,  $J=1. 8, 7. 9 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ).

(実施例 28) 化合物 65 の合成

m-クロロフェノール 63 (500 mg, 3. 89 mmol) の MeCN (3 ml) 溶液に 1, 3-ジブロモプロパン (0. 39 ml,  $d=1. 989$ , 3. 89 mmol, 1. 0 moleq.) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (591. 2 mg, 4. 28 mmol, 1. 1 moleq.) を加え、外温 60℃にて 4 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和 NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル 64 (884. 2 mg, 91. 1%) を得た。

化合物 64 (200 mg, 0. 66 mmol) の MeCN (3 ml) 溶液に (R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (148. 5 mg, 0. 99 mmol, 1. 5 moleq.) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (136. 8 mg, 0. 99 mmol, 1. 5 moleq.) を加え、外温 60℃にて 4 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和 NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル 65 (229. 3 mg, 89. 7%) を得た。

MS  $m/z$ : 319 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1. 35 (3H, d,  $J=6. 7 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1. 88-1. 96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2. 61 (1H, dt,  $J=6. 7, 11. 6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2. 70 (1H, dt,  $J=6. 7, 11. 6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3. 75 (1H, q,  $J=6. 7 \text{ Hz}$ , CH), 3. 80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3. 96-4. 04 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 6.

7.5 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $C_6-H$ ), 6.78 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $C_6-H$ ), 6.88 (1H, s), 6.88-6.92 (3H, m), 7.17 (1H, t,  $J=7.9$  Hz,  $C_5-H$ ), 7.23 (1H, t,  $J=7.9$  Hz,  $C_5-H$ ).

5 (実施例29) 化合物68の合成

p-クロロフェノール 66 (500 mg, 3.89 mmol) の MeCN (3 ml) 溶液に 1,3-ジブロモプロパン (0.39 ml,  $d=1.989$ , 3.89 mmol, 1.0 moleq.) および  $K_2CO_3$  (591.2 mg, 4.28 mmol, 1.1 moleq.) を加え、外温 60℃ にて 4 時間加熱撹拌した。  
10 反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和 NaCl aq. にて洗浄した。 $Na_2SO_4$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル 67 (876.5 mg, 90.3%) を得た。

15 化合物 67 (200 mg, 0.66 mmol) の MeCN (3 ml) 溶液に (R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (148.5 mg, 0.99 mmol, 1.5 moleq.) および  $K_2CO_3$  (136.8 mg, 0.99 mmol, 1.5 moleq.) を加え、外温 60℃ にて 4 時間加熱撹拌した。反応終了後、  
20 反応液を水に注加し、AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和 NaCl aq. にて洗浄した。 $Na_2SO_4$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル 68 (293.1 mg, 87.2%) を得た。

MS  $m/z$ : 319 ( $M^+$ ),  $^1H$ -NMR (90 MHz)  $\delta$ : 1.35 (3H, d,  $J=6.4$  Hz,  $CH_3$ ), 1.91 (2H, dt,  $J=6.4, 12.7$  Hz,  $CH_2$ ), 2.67 (2H, dt,  $J=2.4, 6.4$  Hz,  $CH_2$ ), 3.75 (1H, q,  $J=6.4$  Hz,  $CH$ ), 3.79 (3H, s,  $OCH_3$ ), 3.98 (2H, t,  $J=6.4$  Hz,  $CH_2$ ), 6.70-6.91 (5H, m), 7.14 (3H, m).

(実施例30) 化合物71の合成

3-ハイドロキシジベンゾフラン69 (500mg, 2.71mmol) のMeCN (5ml) 溶液に、1,3-ジブロモプロパン (0.55ml, d=1.989, 5.43mmol, 2.0moleq.) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (750.1mg, 5.43mmol, 2.0moleq.) を加え、外温60℃にて4時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色プリズム晶70 (804.3mg, 77.0%) を得た。

10 化合物70 (800mg, 2.62mmol) のMeCN (5ml) 溶液に (R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (590.2mg, 3.93mmol, 1.5moleq.) およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (543.7mg, 3.93mmol, 1.5moleq.) を加え、外温60℃にて4時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル71 (880.8mg, 89.5%) を得た。  
MS m/z : 375 (M<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  : 1.38 (3H, d, J=6.7Hz, CH<sub>3</sub>), 2.01 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.70 (1H, dt, J=6.7, 14.0Hz, CH<sub>2</sub>), 2.77 (1H, dt, J=6.7, 13.4Hz, CH<sub>2</sub>), 3.80 (1H, q, J=6.7Hz, CH), 3.80 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 4.10-4.17 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 6.79 (1H, dd, J=1.8, 7.3Hz, C<sub>5</sub>-H), 6.91 (1H, d, J=1.8Hz, C<sub>2</sub>-H), 6.92 (1H, d, J=7.3Hz, C<sub>4</sub>-H), 7.02 (1H, dd, J=2.5, 8.6Hz, C<sub>3</sub>-H), 7.24 (1H, t, J=7.3Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.33 (1H, t, J=7.3Hz, C<sub>6</sub>-H), 7.41 (1H, d, J=2.5Hz, C<sub>1</sub>-H), 7.45 (1H, dt, J=1.2, 7.3Hz, C<sub>7</sub>-H), 7.46 (1H, d, J=7.3Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.55 (1H, d, J=8.6Hz, C<sub>4</sub>-H), 7.91 (1H,



d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ).

(実施例 31) 化合物 74 の合成

2-ナフトール 72 (300.0 mg, 2.16 mmol) の無水 THF (3 ml) 溶液に 3-ブromo-1-プロパノール (300 ml,  $d = 1.537$ , 2.16 mmol, 1.0 moleq.) および  $\text{PPh}_3$  (622.7 mg, 2.37 mmol, 1.1 moleq.) を加え、これに DEAD (0.41 ml,  $d = 1.106$ , 2.37 mmol, 1.1 moleq.) を無水 THF (3 ml) に溶解した溶液を加え、室温にて 4 時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和 NaCl aq. にて洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル 73 (551.8 mg, 100%) を得た。

化合物 73 (200 mg, 0.75 mmol) の MeCN (5 ml) 溶液に (R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (169.8 mg, 1.13 mmol, 1.5 moleq.) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (156.5 mg, 1.13 mmol, 1.5 moleq.) を加え、外温  $60^\circ\text{C}$  にて 4 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和 NaCl aq. にて洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル 74 (230.8 mg, 91.3%) を得た。

MS  $m/z$ : 335 ( $\text{M}^-$ );  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.41 (3H, d,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.13 (2H, dt,  $J = 6.7, 12.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.73 (1H, dt,  $J = 6.7, 11.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.85 (1H, dt,  $J = 6.7, 11.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (1H, q,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 4.23 (2H, dt,  $J = 1.2, 6.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 6.80 (1H, dd,  $J = 2.4, 7.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 6.83 (1H, d,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6.92 (1H, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6.93 (1H, d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.24 (1H, t,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 7.39 (1H,

t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=1.2, 7.9\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.52 (1H, dt,  $J=1.2, 7.9\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_8\text{-H}$ ).

5 (実施例32) 化合物77の合成

2-ナフタレンチオール7.5 (300mg, 1.87mmol) の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5ml) 溶液に1,3-ジブロモプロパン (0.23ml,  $d=1.989$ , 2.25mmol, 1.2moleq.) および $\text{Et}_3\text{N}$  (0.31ml,  $d=0.726$ , 2.25mmol, 1.2moleq.) を加え、外温40℃にて  
10 4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。 $\text{AcOEt}$ にて抽出した。 $\text{AcOEt}$ 層は5% $\text{HCl aq.}$ 、水、次いで飽和 $\text{NaCl aq.}$ にて洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル,  $\text{AcOEt-n-ヘキサン}$ ] にて精製し、無色オイル7.6 (241.3mg, 45.9%) を得た。

15 化合物7.6 (241mg, 0.86mmol) の $\text{MeCN}$  (5ml) 溶液に(R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (193.0g, 1.29mmol, 1.5moleq.) および $\text{K}_2\text{CO}_3$  (177.8mg, 1.29mmol, 1.5moleq.) を加え、外温60℃にて4時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。 $\text{AcOEt}$ にて抽出した。 $\text{AcOEt}$ 層は、水および飽和  
20  $\text{NaCl aq.}$ にて洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル,  $\text{AcOEt-n-ヘキサン}$ ] にて精製し、無色オイル7.7 (209.8mg, 69.7%) を得た。

MS  $m/z$ : 351 ( $\text{M}^+$ );  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.38 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.01 (2H, dt,  $J=6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.73 (2H, dt,  $J=6.7, 25.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (1H, q,  $J=6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 3.80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.13 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 6.79 (1H, dd,  $J=1.8, 7.3\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 6.91 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.02 (1H, dd,  $J=2.5, 7.3\text{ Hz}$ ,  $\text{C}_3\text{-H}$ ),

7. 24 (1H, t,  $J=7.3$  Hz,  $C_5-H$ ), 7. 33 (1H, t,  $J=7.3$  Hz,  $C_5-H$ ), 7. 41 (1H, d,  $J=2.5$  Hz,  $C_1-H$ ), 7. 45 (1H, dt,  $J=1.2, 7.3$  Hz,  $C_2-H$ ), 7. 46 (1H, d,  $J=7.3$  Hz,  $C_4-H$ ), 7. 55 (1H, d,  $J=7.3$  Hz,  $C_5-H$ ), 7. 91 (1H, d,  $J=7.3$  Hz,  $C_8-H$ ).

(実施例33) 化合物80の合成

5-ハイドロキシインドール78 (500 mg, 3.76 mmol) のMeCN (5 ml) 溶液に1, 3-ジブロモプロパン (833.9 mg, d=1.989, 4.13 mmol, 1.1 moleq.) および $K_2CO_3$  (570.9 mg, 4.13 mmol, 1.1 moleq.) を加え、外温60℃にて4時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。 $Na_2SO_4$ にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル79 (586 mg, 61.4%) を得た。

$^1H$ -NMR  $\delta$ : 2. 33 (2H, dt,  $J=6.1, 12.2$  Hz,  $CH_2$ ), 3. 63 (2H, t,  $J=6.1$  Hz,  $CH_2$ ), 4. 13 (2H, t,  $J=6.1$  Hz,  $CH_2$ ), 6. 47 (1H, t,  $J=2.4$  Hz,  $C_3-H$ ), 6. 85 (1H, dd,  $J=2.4, 8.5$  Hz,  $C_5-H$ ), 7. 12 (1H, d,  $J=2.4$  Hz,  $C_4-H$ ), 7. 17 (1H, t,  $J=2.4$  Hz,  $C_2-H$ ), 7. 26 (1H, d,  $J=8.5$  Hz,  $C_7-H$ ), 8. 03 (1H, s, NH).

化合物79 (20.0 mg, 0.79 mmol) のMeCN (3 ml) 溶液に(R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (118.1 g, 0.79 mmol, 1.5 moleq.) および $K_2CO_3$  (130.6 mg, 0.94 mmol, 1.2 moleq.) を加え、外温40℃にて4時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。 $Na_2SO_4$ にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色オイル80 (265.1 mg, 82.2%) を得た。

MS  $m/z$ : 324 ( $M^+$ ),  $^1H$ -NMR  $\delta$ : 1.38 (3H, d,  $J=6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 2.01 (2H, dt,  $J=6.7, 12.8$  Hz,  $CH_2$ ), 2.67 (1H, dt,  $J=6.7, 11.6$  Hz,  $CH_2$ ), 2.74 (1H, dt,  $J=6.7, 13.4$  Hz,  $CH_2$ ), 3.78 (1H, q,  $J=6.7$  Hz,  $CH$ ), 3.81 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4.02-4.09 (2H, m,  $CH_2$ ), 6.47 (1H, t,  $J=3.1$  Hz,  $C_3-H$ ), 6.78 (1H, dd,  $J=3.1, 7.9$  Hz,  $C_6-H$ ), 6.83 (1H, dd,  $J=2.4, 8.5$  Hz,  $C_6-H$ ), 6.90 (1H, d,  $J=3.1$  Hz,  $C_2-H$ ), 6.91 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $C_4-H$ ), 7.09 (1H, d,  $J=2.4$  Hz,  $C_4-H$ ), 7.18 (1H, t,  $J=3.1$  Hz,  $C_2-H$ ), 7.23 (1H, t,  $J=7.9$  Hz,  $C_5-H$ ), 7.27 (1H, d,  $J=8.5$  Hz,  $C_5-H$ ), 8.07 (1H, s,  $NH$ ).

(実施例34) 化合物83の合成

4-フェニルフェノール81 (400 mg, 2.35 mmol) の MeCN (5 ml) 溶液に 1,3-ジブロモプロパン (0.48 ml,  $d=1.989$ , 4.7 mmol, 2.0 moleq.) および  $K_2CO_3$  (389.7 mg, 2.82 mmol, 1.2 moleq.) を加え、外温  $60^\circ C$  にて 4 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和 NaCl aq. にて洗浄した。 $Na_2SO_4$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキサン] にて精製し、無色プリズム晶82 (564.9 mg, 82.5%) を得た。

化合物82 (300 mg, 1.03 mmol) の MeCN (4 ml) 溶液に (R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (309.3 mg, 2.06 mmol, 2.0 moleq.) および  $K_2CO_3$  (284.9 mg, 2.06 mmol, 2.0 moleq.) を加え、外温  $60^\circ C$  にて 4 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和 NaCl aq. にて洗浄した。 $Na_2SO_4$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, AcOEt-n-ヘキ

サン]にて精製し、無色プリズム晶83 (311.9mg, 83.8%)を得た。  
 MS  $m/z$ : 361 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR  $\delta$ : 1.36 (3H, d,  $J=6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 1.93-2.01 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.65 (1H, dt,  $J=6.7, 11.6$  Hz,  $CH_2$ ), 2.73 (1H, dt,  $J=6.7, 11.6$  Hz,  $CH_2$ ), 3.77 (1H, q,  $J=6.7$  Hz,  $CH$ ), 3.80 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4.02-4.10 (2H, m,  $CH_2$ ), 6.79 (1H, dd,  $J=1.8, 7.3$  Hz,  $C_6-H$ ), 6.90 (1H, d,  $J=1.8$  Hz,  $C_2-H$ ), 6.91 (1H, d,  $J=7.3$  Hz,  $C_4-H$ ), 6.95 (2H, dt,  $J=2.4, 9.2$  Hz,  $C_3-H$ ), 7.24 (1H, t,  $J=7.3$  Hz,  $C_5-H$ ), 7.30 (1H, t,  $J=7.3$  Hz,  $C_1-H$ ), 7.42 (2H, t,  $J=7.3$  Hz,  $C_3-H$ ), 7.51 (2H, dt,  $J=2.4, 9.2$  Hz,  $C_2-H$ ), 7.55 (2H, dd,  $J=1.2, 7.3$  Hz,  $C_2-H$ ).

(実施例35) 化合物88の合成

(R)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン84 (600mg, 4.0 mmol) の  $CH_2Cl_2$  (5ml) 溶液にエチルマロニルクロライド (662.4mg, d=1.176, 4.4mmol, 1.1moleq.) および  $Et_3N$  (0.66ml, d=0.726, 4.8mmol, 1.2moleq.) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。 $CH_2Cl_2$  層にて抽出した。 $CH_2Cl_2$  層は5%  $HCl$  aq., 水、次いで飽和  $NaCl$  aq. にて洗浄後、 $Na_2SO_4$  にて乾燥し、溶媒を留去した。得られた結晶をラムクロマトグラフィー [シリカゲル,  $n$ -ヘキサン- $AcOEt$ ] にて精製後、無色プリズム晶85 (790.0mg, 98.4%)を得た。

$^1H$ -NMR  $\delta$ : 1.21 (3H, t,  $J=6.7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 1.42 (3H, d,  $J=6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 3.23 (2H, d,  $J=4.3$  Hz,  $CH_2$ ), 3.73 (3H, s,  $OCH_3$ ), 4.12 (2H, q,  $J=6.7$  Hz,  $CH_2CH_3$ ), 5.04 (1H, dt,  $J=6.7, 14.0$  Hz,  $CH$ ), 6.72 (1H, dd,  $J=1.8, 7.9$  Hz,  $C_6-H$ ), 6.79 (1H, d,  $J=1.8$  Hz,  $C_2-H$ ), 6.83 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $C_4-H$ ), 6.95 (2H, dt,  $J=2.4, 9.2$  Hz,  $C_3-H$ ), 7.24 (1H, t,  $J=7.3$  Hz,  $C_5-H$ ), 7.30 (1H, t,  $J=7.3$  Hz,  $C_1-H$ ), 7.42 (2H, t,  $J=7.3$  Hz,  $C_3-H$ ), 7.51 (2H, dt,  $J=2.4, 9.2$  Hz,  $C_2-H$ ), 7.55 (2H, dd,  $J=1.2, 7.3$  Hz,  $C_2-H$ ).

z, C<sub>4</sub>-H), 7.18 (1H, t, J=7.9 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.36 (1H, s, NH).

化合物85 (897.6 mg, 3.39 mmol) のEtOH (5 ml) 溶液に10% NaOH aq. (2 ml) を加え、外温80℃にて1時間加熱撹拌した。  
 5 反応終了後、反応液を濃縮し、5% HCl aq. にて酸性にし、反応液を水に注加した。AcOEtにて抽出した。AcOEt層は5% HCl aq.、水、次いで飽和NaCl aq. にて洗浄後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥し溶媒を留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル, n-ヘキサン-AcOEt]にて精製後、無色プリズム晶86 (790 mg, 98.4%) を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR δ: 1.47 (3H, d, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.27 (2H, d, J=9.2 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.77 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.05 (1H, dt, J=6.7, 14.0 Hz, CH), 6.78 (1H, dd, J=2.4, 7.9 Hz, C<sub>6</sub>-H), 6.83 (1H, d, J=2.4 Hz, C<sub>2</sub>-H), 6.86 (1H, d, J=7.9 Hz, C<sub>4</sub>-H), 7.23 (1H, t, J=7.9 Hz, C<sub>5</sub>-H), 7.47 (1H, d, J=7.9 Hz, NH)。  
 15

化合物86 (400 mg, 1.68 mmol) のDMF (5 ml) 溶液に、(R)-3-メトキシ-α-メチルベンジルアミン (278.5 mg, 1.86 mmol, 1.1 moleq.) およびWSC·HCl (389.5 mg, 2.02 mmol, 1.2 moleq.) を加え、室温にて1時間撹拌した。反応終了後、  
 20 反応液を水に注加した。AcOEtにて抽出した。AcOEt層は、水および飽和NaCl aq. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー[シリカゲル, n-ヘキサン-AcOEt]にて精製後、無色プリズム晶87 (615.4 mg, 98.5%) を得た。

MS · m/z: 370 (M<sup>+</sup>) <sup>1</sup>H-NMR δ: 1.42 (6H, d, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.15 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 3.75 (6H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.04 (2H, dt, J=7.9, 14.7 Hz, CH), 6.77 (2H, dd, J=2.4, 7.9 Hz, C<sub>6,6'</sub>-H), 6.80 (2H, d, J=2.4 Hz, C<sub>2,2'</sub>-H), 6.83 (2H, d, J=7.9 Hz, C<sub>4,4'</sub>-H), 7.20 (2H, t, J=7.9 Hz, C<sub>5,5'</sub>-H), 7.47 (2H,

s, NH).

化合物87 (100mg, 0.270mmol) の無水THF (5ml) 溶液に、氷冷下、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  1mol 溶液 (0.59ml, 0.59mmol, 1.2moleq.) を加え、温度を室温にまで昇温し、3時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、5%  $\text{HCl aq.}$  を加えて酸性とし、 $\text{AcOEt}$  にて抽出した。5%  $\text{HCl aq.}$  層は、5%  $\text{NaOH aq.}$  を加えてアルカリ性とし、 $\text{AcOEt}$  にて抽出した。 $\text{AcOEt}$  層は、水および飽和  $\text{NaCl aq.}$  にて洗浄した。 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル,  $n$ -ヘキサン- $\text{AcOEt}$ ] にて精製後、無色オイル88 (76.3mg, 82.6%) を得た。

MS  $m/z$ : 342 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.43 (6H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.62 (2H, dt,  $J=6.7, 13.4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.46 (2H, dt,  $J=6.7, 13.4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.54 (2H, dt,  $J=6.7, 11.6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (2H, q,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 3.80 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.77 (2H, dd,  $J=2.4, 7.3\text{Hz}$ ,  $\text{C}_{5,6}-\text{H}$ ), 6.86 (2H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $\text{C}_{2,2'}-\text{H}$ ), 6.87 (2H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $\text{C}_{4,4'}-\text{H}$ ), 7.23 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $\text{C}_{5,5'}-\text{H}$ ).

(実施例36) 化合物93の合成

(R)-1-(1-ナフチル)エチルアミン89 (600mg, 3.5mmol) の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5ml) 溶液にエチルマロニルクロライド (580.3mg,  $d=1.176$ , 3.85mmol, 1.1moleq.) および $\text{Et}_3\text{N}$  (0.59ml,  $d=0.726$ , 4.2mmol, 1.2moleq.) を加え、室温にて2時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  にて抽出した。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  層は5%  $\text{HCl aq.}$ 、水、次いで飽和  $\text{NaCl aq.}$  にて洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥し、溶媒を留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル,  $n$ -ヘキサン- $\text{AcOEt}$ ] にて精製後、無色プリズム晶90 (662.9mg, 66.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.16 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.

6.0 (3H, d,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.24 (2H, dd,  $J=17.7, 26.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.07 (2H, q,  $J=7.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 5.89 (1H, dt,  $J=7.3, 14.6$  Hz,  $\text{CH}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $\text{NH}$ ), 7.38 (1H, t,  $J=7.9$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.44 (1H, t,  $J=12.2$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7.45 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 7.46 (1H, t,  $J=12.2$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.79 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $\text{C}_8\text{-H}$ ).

- 10 化合物90 (662.5 mg, 2.32 mmol) の EtOH (5 ml) 溶液に 10% NaOH aq. (2 ml) を加え、外温 80℃ にて 1 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、5% HCl aq. にて酸性にし、反応液を水に注加した。AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は 5% HCl aq.、水、次いで飽和 NaCl aq. にて洗浄後、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  にて乾燥し、溶媒を留去した、得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル,  $n$ -ヘキサン-AcOEt] にて精製後、無色プリズム晶91 (596.0 mg, 99.8%) を得た。
- 15  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.66 (3H, d,  $J=6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.20 (2H, dd,  $J=18.3, 29.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.91 (1H, dt,  $J=6.7, 14.7$  Hz,  $\text{CH}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=7.3$  Hz,  $\text{NH}$ ), 7.43 (1H, t,  $J=7.9$  Hz,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 7.48 (1H, t,  $J=7.9$  Hz,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 7.53 (1H, dt,  $J=1.2, 7.9$  Hz,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.77 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $\text{C}_4\text{-H}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $\text{C}_5\text{-H}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=7.9$  Hz,  $\text{C}_8\text{-H}$ ).
- 20

- 25 化合物91 (400 mg, 1.56 mmol) の DMF (5 ml) 溶液に、(R)-1-(1-ナフチル)エチルアミン (293.2 mg, 1.71 mmol, 1.1 moleq.) および WSC $\cdot$ HCl (359.2 mg, 1.87 mmol, 1.2 moleq.) を加え、室温にて 1 時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加した。AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和 NaCl



l a q. にて洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, n-ヘキサン-AcOEt] にて精製後、無色プリズム晶 92 (615.1 mg, 96.4%) を得た。

化合物 92 (100 mg, 0.24 mmol) の無水THF (5 ml) 溶液に、  
 5 氷冷下、BH<sub>3</sub>・THF 1 mol 溶液 (0.54 ml, 0.54 mmol, 2.2 moleq.) を加え、温度を室温にまで昇温し、3時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、5% HCl a q. を加えて酸性とし、AcOEt にて抽出した。5% HCl a q. 層は、5% NaOH a q. を加えてアルカリ性とし、AcOEt にて抽出した。AcOEt 層は、水および飽和 NaCl a q. にて洗浄した。  
 10 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, n-ヘキサン-AcOEt] にて精製後、無色オイル 93 (82.0 mg, 88.0%) を得た。

MS m/z : 382 (M<sup>+</sup>) ; <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.47 (6H, d, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.72 (2H, dt, J=6.7, 13.4 Hz, CH<sub>2</sub>),  
 15 2.62 (2H, dt, J=6.7, 13.4 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.68 (2H, dt, J=6.7, 11.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.60 (2H, q, J=6.7, CH), 7.45 (2H, t, J=7.9 Hz, C<sub>3,3'</sub>-H), 7.48 (2H, dt, J=1.8, 7.9 Hz, C<sub>5,5'</sub>-H), 7.50 (2H, t, J=7.9 Hz, C<sub>7,7'</sub>-H), 7.60 (2H, d, J=7.9 Hz, C<sub>2,2'</sub>-H),  
 20 7.74 (2H, d, J=7.9 Hz, C<sub>4,4'</sub>-H), 7.87 (2H, dd, J=1.8, 7.9 Hz, C<sub>5,5'</sub>-H), 8.16 (2H, d, J=7.9 Hz, C<sub>8,8'</sub>-H)。

(実施例 37) 化合物 103 の合成

化合物 102

25 6-ヒドロキシフラボン 101 (300 mg, 1.26 mmol) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に、1,3-ジブロモプロパン (0.26 ml, d=1.989, 2.52 mmol, 2.0 moleq.) と炭酸カリウム (208.8 mg, 1.51 mmol, 1.2 moleq.) を加え、外温 60℃ にて 4 時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加した。酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、酢酸エチル-  
n-ヘキサン〕にて精製し、化合物102、361.8mg (80.0%) を無  
5 色プリズム晶として得た。

MS  $m/z$ : 375 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR  $\delta$ : 2.34-2.39 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.62 (2H, t,  $J=6.7$  Hz,  $CH_2$ ), 4.22 (2H, t,  $J=6.7$  Hz,  $CH_2$ ), 6.82 (1H, s, Ar-H), 7.29 (1H, dd,  $J=3.1, 9.2$  Hz, Ar-H), 7.51 (4H, m, Ar-H),  
10 7.61 (1H, d,  $J=3.1$  Hz, Ar-H), 7.92 (1H, d,  $J=1.8, 7.9$  Hz, Ar-H), 7.19 (1H, dd,  $J=3.1, 9.2$  Hz, Ar-H), 7.44-7.53 (7H, m, Ar-H), 7.57 (1H, d,  $J=3.1$  Hz, Ar-H), 7.68 (1H, d,  $J=7.3$  Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J=7.9$  Hz, Ar-H), 7.8  
15 6 (1H, d,  $J=7.9$  Hz, Ar-H), 7.91-7.93 (2H, m, Ar-H), 8.19 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H).

#### 化合物103

上記化合物102 (125.8mg, 0.38mmol, 1.2mol eq.) のアセトニトリル (3ml) 溶液に (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (50mg, 0.29mmol) と炭酸カリウム (60.5mg, 0.44mmol, 1.5mol eq.) を加え、外温40℃にて6時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加した。酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、酢酸エチル-  
n-ヘキサン〕にて精製し、化合物103、67.1mg (89.5%) を無色  
25 オイルとして得た。

MS  $m/z$ : 449 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR  $\delta$ : 1.55 (3H, d,  $J=6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 2.04 (2H, t,  $J=6.1$  Hz,  $CH_2$ ), 2.0

7 (1H, s, NH), 2.82 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 4.15 (1H, t, J=6.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.71 (1H, q, J=6.7 Hz, CH), 6.82 (1H, s, Ar-H), 7.19 (1H, dd, J=3.1, 9.2 Hz, Ar-H), 7.44-7.53 (7H, m, Ar-H), 7.57 (1H, d, J=3.1 Hz, Ar-H), 7.68 (1H, d, J=7.3 Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d, J=7.9 Hz, Ar-H), 7.86 (1H, d, J=7.9 Hz, Ar-H), 7.91-7.93 (2H, m, Ar-H), 8.19 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H).

(実施例38) 化合物106の合成

10 化合物105

9-ヒドロキシフルオレン104 (500mg, 2.74mmol) のトルエン (5ml) 溶液に3-ブロモ-1-プロパノール (0.273ml, d=1.537, 3.02mmol, 1.1mol eq.) とp-トルエンスルホン酸・水和物 (5.1mg, 0.027mmol, 0.01mol eq.) を加え、  
15 室温にて1時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加し、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, n-ヘキサナー酢酸エチル] にて精製後、化合物105 (723.4mg, 87.0%) を無色オイルとして得た。  
20

化合物106

上記化合物105 (106.2mg, 0.35mmol, 1.2mol eq.) のアセトニトリル (3ml) 溶液に (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (50mg, 0.29mmol) と炭酸カリウム (48.4mg, 0.35mmol, 1.2mol eq.) を加え、外温60℃にて6時間加熱撹拌した。  
25

反応終了後、反応液を水に注加した。酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, 酢酸エチル-

n-ヘキサン]にて精製し、化合物106, 3.3.7mg (76.1%)を無色オイルとして得た。

MS  $m/z$ : 393 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR  $\delta$ : 1.47 (3H, d,  $J=6.1$  Hz,  $CH_3$ ), 1.70-1.76 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.60-2.71 (2H, m,  $CH_2$ ), 3.26 (2H, t,  $J=6.1$  Hz,  $CH_2$ ), 4.61 (1H, q,  $J=6.7$  Hz,  $CH$ ), 5.59 (1H, s,  $CH$ ), 7.26 (1H, t,  $J=7.3$  Hz, Ar-H), 7.28 (1H, t,  $J=7.3$  Hz, Ar-H), 7.37 (1H, d,  $J=7.3$  Hz, Ar-H), 7.38 (1H, t,  $J=7.3$  Hz, Ar-H), 7.46 (1H, t,  $J=7.3$  Hz, Ar-H), 7.48 (1H, t,  $J=7.3$  Hz, Ar-H), 7.49 (1H, t,  $J=7.9$  Hz, Ar-H), 7.53 (1H, d,  $J=7.3$  Hz, Ar-H), 7.54 (1H, d,  $J=7.3$  Hz, Ar-H), 7.63 (1H, d,  $J=6.7$  Hz, Ar-H), 7.66 (2H, d,  $J=7.9$  Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.88 (1H, d,  $J=7.9$  Hz, Ar-H); 8.20 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H)。

(実施例39) 化合物109の合成

化合物108

2-ヒドロキシジベンゾフラン107 (500mg, 2.71mmol) のアセトニトリル (5ml) 溶液に1,3-ジブロモプロパン (0.55ml,  $d=1.989$ , 5.43mmol, 2.0mol eq.) と炭酸カリウム (750.1mg, 5.43mmol, 2.0mol eq.) を加え、外温60℃にて4時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加した。酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られる残査をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、酢酸エチル-n-ヘキサン] にて精製し、化合物108, 804.3mg (77.0%) を無色プリズム晶として得た。

化合物109

上記化合物108 (106.9 mg, 0.35 mmol, 1.2 mol eq.)  
のアセトニトリル (3 ml) 溶液に (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチ  
ルアミン (50 mg, 0.29 mmol) と炭酸カリウム (60.5 mg, 0.  
44 mmol, 1.5 mol eq.) を加え、外温 60℃ にて 6 時間加熱攪拌  
5 した。

反応終了後、反応液を水に注加した。酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層  
は、水及び飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留  
去した。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、酢酸エチル -  
n - ヘキサン] にて精製し、化合物109, 67.2 mg (58.3%) を無色  
10 オイルとして得た。

MS  $m/z$ : 395 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR  $\delta$ : 1.53 (3H, d,  $J$  =  
6.7 Hz,  $CH_3$ ), 2.02 - 2.07 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.78 - 2.  
89 (2H, m,  $CH_2$ ), 4.13 - 4.16 (2H, m,  $CH_2$ ), 4.69  
(1H, q,  $J$  = 6.7 Hz,  $CH$ ), 7.00 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 8.  
15 6 Hz,  $Ar-H$ ), 7.33 (1H, t,  $J$  = 7.3 Hz,  $Ar-H$ ), 7.  
38 (1H, d,  $J$  = 2.4 Hz,  $Ar-H$ ), 7.44 - 7.51 (6H, m,  
 $Ar-H$ ), 7.67 (1H, d,  $J$  = 7.3 Hz,  $Ar-H$ ), 7.75 (1  
H, d,  $J$  = 7.9 Hz,  $Ar-H$ ), 7.87 (1H, dd,  $J$  = 2.4, 9.  
7 Hz,  $Ar-H$ ), 7.89 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz,  $Ar-H$ ), 8.2  
20 2 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz,  $Ar-H$ ).

(実施例40) 化合物112の合成

化合物111

5 - ヒドロキシインドール110 (500 mg, 3.76 mmol) のアセト  
ニトリル (5 ml) 溶液に 1, 3 - ジブロモプロパン (833.9 mg,  $d$  = 1.  
25 989, 4.13 mmol, 1.1 mol eq.) と炭酸カリウム (570.  
9 mg, 4.13 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、外温 60℃ にて 4  
時間加熱攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加した。酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層  
は、水及び飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留

去した。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、酢酸エチル-  
n-ヘキサン〕にて精製し、化合物111, 586mg (61.4%) を無色オ  
イルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.70 (3H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.63  
(2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.13 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ,  
 $\text{CH}_2$ ), 6.47 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 6.85 (1H,  
dd,  $J=2.4, 9.2\text{Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=2.4$   
 $\text{Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.17 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.2  
6 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 8.03 (1H, s,  $\text{NH}$ ).

10 化合物112

上記化合物111 (65.3mg, 0.26mmol, 1.5mol eq.)  
のアセトニトリル (3ml) 溶液に (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチ  
ルアミン (29.3mg, 0.17mmol) と炭酸カリウム (35.5mg,  
0.26mmol, 1.5mol eq.) を加え、外温60℃にて6時間加熱  
15 攪拌した。

反応終了後、反応液を水に注加した。酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層  
は、水及び飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留  
去した。得られる残渣をカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、酢酸エチル-  
n-ヘキサン〕にて精製し、化合物112, 36.5mg (62.0%) を無色  
20 オイルとして得た。

MS  $m/z$ : 344 ( $\text{M}^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.52 (3H, d,  $J=$   
6.1Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.99-2.04 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.76-2.  
86 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.05-4.12 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.67  
(1H, q,  $J=6.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 6.47 (1H, s,  $\text{Ar-H}$ ), 6.  
25 83 (1H, dd,  $J=2.4, 8.6\text{Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.09 (1H, d,  
 $J=2.4\text{Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.17 (1H, t,  $J=2.4\text{Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ),  
7.26 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.44-7.50 (3H,  
m,  $\text{Ar-H}$ ), 7.67 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.74  
(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.87 (1H, dd;  $J=2.4,$

6. 7 Hz, Ar-H), 8. 10 (1H, s, NH), 8. 20 (1H, d, J=7. 9 Hz, Ar-H)。

(実施例41) 化合物117の合成

化合物114

5 (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミン (600 mg, 3. 5 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液にエチルマロニルクロライド113 (580. 3 mg, 3. 85 mmol, 1. 1 mol eq.) とトリエチルアミン (0. 59 ml, d=0. 726, 3. 85 mmol, 1. 1 mol eq.) を加え、室温にて2時間加熱撹拌した。

10 反応終了後、反応液を水に注加した。ジクロロメタンにて抽出した。ジクロロメタン層は5%塩酸水溶液、水、次いで飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, 酢酸エチル - n - ヘキサン] にて精製後、化合物114 (662. 9 mg, 66. 5%) を無色プリズム晶として得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR δ: 1. 16 (3H, t, J=7. 3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1. 60 (3H, d, J=7. 3 Hz, CH<sub>3</sub>), 3. 24 (2H, dd, J=17. 7, 26. 3 Hz, CH<sub>2</sub>), 4. 07 (2H, q, J=7. 3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5. 89 (1H, dt, J=7. 3, 14. 6 Hz, CH), 7. 35 (1H, d, J=7. 9 Hz, NH), 7. 38 (1H, t, J=7. 9 Hz, Ar-H), 7. 44 (1H, t, J=12. 2 Hz, Ar-H), 7. 46 (1H, t, J=12. 2 Hz, Ar-H), 7. 72 (1H, d, J=7. 9 Hz, Ar-H), 7. 79 (1H, d, J=7. 9 Hz, Ar-H), 8. 03 (1H, d, J=7. 9 Hz, Ar-H)。

化合物115

25 上記化合物114 (662. 5 mg, 2. 32 mmol) のエタノール (5 ml) 溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、外温80℃にて1時間加熱撹拌した。

反応終了後、反応液を濃縮し、5%塩酸水溶液にて酸性にし、反応液を水に注加した。酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は5%塩酸水溶液、水、次いで

飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、酢酸エチル-*n*-ヘキサン] にて精製後、化合物 115 (659.5 mg) を無色プリズム晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ : 1.66 (3H, d, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.20  
5 (2H, dd, J=18.3, 29.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.91 (1H, dt, J=6.7, 14.7 Hz, CH), 6.99 (1H, d, J=7.3 Hz, N-H), 7.43 (1H, t, J=7.9 Hz, Ar-H), 7.48 (1H, d, J=7.9 Hz, Ar-H), 7.53 (1H, dt, J=1.2, 6.7 Hz, Ar-H), 7.77 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.83 (1  
10 H, d, J=7.9 Hz, Ar-H), 8.00 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H)。

#### 化合物 116

上記化合物 115 (50 mg, 0.19 mmol) の N, N-ジメチルホルム  
アミド (3 ml) 溶液に (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (4  
15 5.0 mg, 0.21 mmol, 1.1 mol eq.) と WSC · HCl (4  
4.9 mg, 0.23 mmol, 1.2 mol eq.) を加え、室温にて 1 時  
間撹拌した。

反応終了後、反応液を水に注加した。酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層  
は、水及び飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留  
20 去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、酢酸エチル-*n*-ヘキサン] にて精製後、化合物 116 (61.6 mg, 70.5%) を無色  
プリズム晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR δ : 1.43 (3H, d, J=6.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.  
72 (3H, d, J=6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 3.38 (2H, d, J=2.5  
25 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.36 (2H, q, J=6.7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.3  
2-6.01 (1H, m, CH), 6.88 (1H, d, J=9.2 Hz, Ar-H), 7.21 (1H, t, J=6.7 Hz, Ar-H), 7.33 (1H,  
d, J=8.6 Hz, Ar-H), 7.40 (1H, d, J=7.9 Hz, Ar-H), 7.44-7.56 (5H, m, Ar-H), 7.80 (1H, d, J



= 7.9 Hz, Ar-H), 7.88 (1H, d, J = 9.2 Hz, Ar-H),  
 8.06 (1H, d, J = 7.9 Hz, Ar-H), 8.11 (1H, d, J =  
 8.5 Hz, Ar-H), 8.29 (1H, d, J = 1.8 Hz, Ar-H).

化合物 117

- 5 上記化合物 116 (50 mg, 0.11 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に氷冷下、ボラン・テトラヒドロフラン 1 モル溶液 (0.24 ml, 0.24 mmol, 2.2 mol eq.) を加え、温度を室温にまで昇温し、6 時間撹拌した。

- 10 反応終了後、反応液に水を注加し、5%塩酸水溶液を加えて酸性とし、酢酸エチルにて抽出した。5%塩酸水溶液層は、5%水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルにて抽出した。水及び飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, 酢酸エチル-n-ヘキサン] にて精製後、化合物 117, 18.0 mg (88.0%) を無色オイルとして得た。

- 15 MS m/z : 421 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.38 (3H, d, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.56 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.90 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.75 (1H, m, CH<sub>2</sub>), 2.81 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3.29 (2H, t, J = 6.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.29 (2H, q, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.79 (1H, q, J = 6.1 Hz, C  
 20 H), 6.81 (1H, dd, J = 1.8, 8.6 Hz, Ar-H), 7.13 (1H, t, J = 7.3 Hz, Ar-H), 7.20 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.27 (1H, d, J = 1.8 Hz, Ar-H), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz, Ar-H), 7.39 (1H, t, J = 7.3 Hz, Ar-H), 7.46 (3H, m, Ar-H), 7.65 (1H, d, J =  
 25 10.4 Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd, J = 2.4, 6.7 Hz, Ar-H), 7.98 (1H, d, J = 7.3 Hz, Ar-H), 8.16 (1H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H).

(実施例 42) 化合物 123 の合成

## 化合物 119

2-メトキシカルボニルチオフェノール 118 (9.7 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶解し、これに 0℃ にて水素化ナトリウム (60%) (2.7 g) を加え、発泡がおさまってから (±)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-メタンスルホニルオキシ-2-フェニルエタン (20.0 g) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。

反応終了後、過剰の塩化アンモニウムを加えた後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, 酢酸エチル-n-ヘキサン] にて精製後、化合物 119 (16.0 g) を得た。

## 化合物 120

上記化合物 119 (1.9 g) をジフェニルエーテルに溶解し、これに p-トルエンスルホン酸・水和物 (100 mg) を加え、250-260℃ にて 40 分間加熱した。

放冷後、カラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-n-ヘキサンにて溶出し、化合物 120 (700 mg) を得た。

## 化合物 121

上記化合物 120 (150 g) をテトラヒドロフランに溶解し、これに水素化アルミニウムリチウム (310 mg) を加え、5 時間加熱還流した。

反応終了後、過剰の硫酸ナトリウム・10 水和物を加えた後セライト濾過した。濾液を濃縮し、化合物 121 (330 mg) を得た。

## 化合物 122

上記化合物 121 (3.0 g) およびトリエチルアミン (1.5 g) をテトラヒドロフランに溶解し、氷冷下アクリロイルクロライド (1.2 g) を加え、室温にて 30 分撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, 酢酸エチル-n-ヘキサン] にて精製後、化合物 122 (1.5 g) を得た。

## 化合物 123

上記化合物122 (150 mg, 0.51 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミン (104.5 mg, 0.61 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (3 ml) に溶解し、室温にて1週間放置した。

- 5 反応終了後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル, クロロホルム-メタノール] にて精製後、化合物123, 167.4 mg (70.7%) を無色オイルとして得た。

MS  $m/z$  : 466 ( $M^+$ ).  $^1H$ -NMR  $\delta$  : 1.46 (3H, q,  $J=6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 2.33-2.36 (1H, m,  $CH_2$ ), 2.79-2.93 (3H, m,  $CH_2$ ), 3.25-3.38 (1H, m,  $CH_2$ ), 3.57-3.65 (1H, m,  $CH_2$ ), 4.41-4.45 (1H, m,  $CH_2$ ), 4.56-4.65 (2H, m,  $CH_2$ ), 6.30-6.34 (1H, m,  $CH$ ), 7.07-7.17 (3H, m,  $Ar-H$ ), 7.27-7.51 (9H, m,  $Ar-H$ ), 7.63 (1H, t,  $J=4.9$  Hz,  $Ar-H$ ), 7.73 (1H, t,  $J=8.5$  Hz,  $Ar-H$ ), 7.84-7.87 (1H, m,  $Ar-H$ ), 8.11-8.19 (1H, m,  $Ar-H$ ).

(実施例43) K-2003の合成

- 4-ブロモフェノール520 mg (3.01 mmol) をアセトニトリル11 ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム1.243 g (8.99 mmol), 1.3-ジブロモプロパン0.37 ml (3.64 mmol) を順次加え、95℃の加熱還流下にて4時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム800 mg (5.79 mmol), (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン450 mg (2.98 mmol) を反応系に添加し、さらに95℃にて18時間攪拌した。

- 25 反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=100:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2003を364 mg (1.00 mmol), 収率33%にて得た。

500MHz NMR 7.22 (1H, dd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.34 (2H, dd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.87-6.88 (1H, m), 6.87 (1H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 6.74 (2H, dd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 3.93-4.00 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.74 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.58-2.71 (2H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 1.53 (1H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=363, 365$ .

(実施例44) K-2004の合成

10 4-ブロモフェノール570mg (3.29mmol) をアセトニトリル11ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム1.08g (7.81mmol), 1,4-ジブロモブタン0.44ml (3.68mmol) を順次加え、95℃の加熱還流下にて4時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム455mg (3.29mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン400mg (2.64mmol) を反応系に添加し、  
15 さらに95℃にて18時間撹拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ  
20 ロホルム:メタノール=100:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2004を422mg (1.11mmol), 収率43%にて得た。

500MHz NMR 7.34 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.77-6.88 (3H, m), 6.73 (2H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.86 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  
25 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.46-2.59 (2H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 1.56-1.67 (2H, m), 1.51 (1H, s), 1.34 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ),  $m/z=377, 379$ .

(実施例45) K-2005の合成

4-ブロモフェノール710mg (4.10mmol) をアセトニトリル11  
ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム710mg (5.14mmol), 1,  
5-ジブロモペンタン0.44ml (4.55mmol) を順次加え、95℃の  
加熱還流下にて4時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて  
5 炭酸カリウム455mg (3.29mmol), (R)-(+)-3-メトキシ  
- $\alpha$ -メチルベンジルアミン370mg (2.45mmol) を反応系に添加し、  
さらに95℃にて24時間撹拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食  
塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、  
10 減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ  
ロホルム:メタノール=100:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K  
-2005を295mg (0.75mmol), 収率31%にて得た。

500MHz NMR 7.34 (2H, d,  $J=7.0$ Hz), 7.23 (1  
H, dd,  $J=8.5$ Hz,  $J=8.5$ Hz), 6.87-6.89 (2H, m),  
15 6.77 (1H, dd,  $J=8.5$ Hz,  $J=1.5$ Hz), 6.74 (2H,  
d,  $J=8.5$ Hz), 3.88 (2H, t,  $J=6.3$ Hz), 3.80 (3  
H, m), 3.72 (1H, q,  $J=6.5$ Hz), 2.36-2.55 (4H,  
m), 1.55-1.77 (2H, m), 1.43-1.57 (2H, m), 1.  
34 (3H, d,  $J=6.5$ Hz),  $m/z=391, 393$ .

20 (実施例46) K-2006の合成

4-ブロモフェノール500mg (2.89mmol) をアセトニトリル10  
ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム540mg (3.90mmol), 1,  
6-ジブロモヘキサン0.49ml (3.18mmol) を順次加え、95℃の  
加熱還流下にて4時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて  
25 炭酸カリウム400mg (2.89mmol), (R)-(+)-3-メトキシ  
- $\alpha$ -メチルベンジルアミン270mg (1.79mmol) を反応系に添加し、  
さらに95℃にて24時間撹拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食  
塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、

減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2006を364mg（0.896mmol），収率50%にて得た。

500MHz NMR 7.34（2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ）, 7.23（1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ ）, 6.88-6.89（1H, m）, 6.88（1H, s）, 6.78（1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=3.0\text{Hz}$ ）, 6.75（2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ）, 3.88（2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ）, 3.81（3H, s）, 3.73（1H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ）, 2.41-2.53（2H, m）, 1.71-1.77（2H, m）, 1.35-1.52（7H, m）, 1.34（3H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ）,  $m/z=405$ , 407.

（実施例47） K-2007の合成

4-ブロモフェノール490mg（2.83mmol）をアセトニトリル10mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム495mg（3.58mmol），1,7-ジブロモヘプタン0.53ml（3.10mmol）を順次加え、95℃の加熱還流下にて4時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム400mg（2.89mmol），（R）-（+）-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン300mg（1.98mmol）を反応系に添加し、さらに95℃にて2.4時間攪拌した。

20 反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2007を150mg（0.36mmol），収率18%にて得た。

25 500MHz NMR 7.34（2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ）, 7.24（1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J=7.8\text{Hz}$ ）, 6.90-6.93（2H, m）, 6.79（1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ）, 6.75（2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ）, 3.88（2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ）, 3.82（3H, s）, 3.79-3.80（1H, m）, 2.43-2.54（2H, m）,

1. 70-1. 84 (2H, m), 1. 20-1. 56 (9H, m), 1. 41  
(3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=419, 421$ .

(実施例48) K-2010の合成

3-トリフルオロメチルチオフェノール615mg (3.45mmol) をア  
セトニトリル12mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム467mg (3.38  
mmol), 1, 4-ジブロモブタン0.46ml (3.85mmol) を順次  
加え、同温度にて5時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温に  
て炭酸カリウム210mg (1.52mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン360mg (2.38mmol) を反応系に添加  
し、さらに95℃にて18時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食  
塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、  
減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ  
ロホルム:メタノール=150:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K  
-2010を180mg (0.47mmol), 収率20%にて得た。

500MHz NMR 7.51 (1H, s), 7.35-7.44 (3H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.93 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.50-2.55 (1H, m), 2.42-2.47 (1H, m), 1.55-1.71 (4H, m), 1.45 (1H, s), 1.33 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=383$ .

(実施例49) K-2011の合成

3-トリフルオロメチルチオフェノール600mg (3.37mmol) をア  
セトニトリル12mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム540mg (3.96  
mmol), 1, 5-ジブロモペンタン0.50ml (3.67mmol) を順  
次加え、同温度にて5時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温  
にて炭酸カリウム240mg (1.74mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン300mg (1.98mmol) を反応系に添

加し、さらに95℃にて18時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロ  
5   ロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2011を220mg（0.55mmol）、収率28%にて得た。

500MHz NMR 7.51（1H, s）, 7.45-7.44（1H, m）, 7.35-7.40（2H, m）, 7.23（1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz）, 6.86-6.88（2H, m）, 6.76-6.79  
10   （1H, m）, 3.81（3H, s）, 3.71（1H, q, J=6.5Hz）, 2.93（2H, t, J=7.3Hz）, 2.47-2.52（1H, m）, 2.40-2.45（1H, m）, 1.61-1.67（2H, m）, 1.41-1.52（5H, m）, 1.34（3H, d, J=6.5Hz）, m/z=397,

（実施例50） K-2012の合成

15   3-トリフルオロメチルチオフェノール515mg（2.89mmol）をアセトニトリル10mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム440mg（3.18mmol）、1,6-ジブromoヘキサン0.45ml（2.93mmol）を順次加え、同温度にて5時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム270mg（1.95mmol）、（R）-（+）-3-メト  
20   キシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン260mg（1.72mmol）を反応系に添加し、さらに95℃にて24時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロ  
25   ロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2012を272mg（0.66mmol）、収率38%にて得た。

500MHz NMR 7.51（1H, s）, 7.43-7.45（1H, m）, 7.35-7.40（2H, m）, 7.23（1H, dd, J=7.5Hz, J=7.5Hz）, 6.87-6.89（2H, m）, 6.76-6.79



(1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.93 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.46–2.51 (1H, m), 2.40–2.44 (1H, m), 1.61–1.67 (2H, m), 1.38–1.50 (7H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=411$ .

5 (実施例51) K-2015の合成

2-ブロモベンゼンチオール445mg (2.35mmol) をアセトニトリル10mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム420mg (3.04mmol), 1-ブロモ-2-クロロエタン0.22ml (2.64mmol) を順次加え、同温度にて4時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム315mg (2.28mmol), (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン250mg (1.65mmol) を反応系に添加し、さらに95℃にて120時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=150:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2015を207mg (0.57mmol), 収率34%にて得た。

500MHz NMR 7.53 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.18–7.26 (4H, m), 6.87–6.88 (2H, m), 6.78–6.81 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.04 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.76 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.67–2.81 (2H, m), 1.73 (1H, s), 1.35 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=365$ , 367.

(実施例52) K-2016の合成

25 2-ブロモベンゼンチオール517mg (2.73mmol) をアセトニトリル10mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム475mg (3.44mmol), 1,3-ジブロモプロパン0.31ml (3.05mmol) を順次加え、同温度にて4時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム352mg (2.76mmol), (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -メ

チルベンジルアミン250mg (1.65mmol)を反応系に添加し、さらに100℃にて12時間撹拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2016を249mg (0.66mmol)、収率40%にて得た。

500MHz NMR 7.52 (1H, d, J=7.5Hz), 7.22-7.26 (3H, m), 7.00 (1H, ddd, J=7.5Hz, J=7.5Hz, J=2.0Hz), 6.88 (1H, d, J=7.5Hz), 6.87 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J=7.5Hz, J=2.0Hz), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q, J=7.0Hz), 2.90-3.02 (2H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 1.80-1.86 (2H, m), 1.46 (1H, s), 1.34 (3H, d, J=7.0Hz), m/z = 379, 381。

(実施例53) K-2017の合成

2-ブロモベンゼンチオール505mg (2.67mmol)をアセトニトリル10mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム445mg (3.22mmol), 1,4-ジブロモブタン0.35ml (2.93mmol)を順次加え、同温度にて4時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム330mg (2.39mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン250mg (1.65mmol)を反応系に添加し、さらに95℃にて12時間撹拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2017を311mg (0.79mmol)、収率48%にて得た。

500MHz NMR 7.52 (1H, d, J=8.0Hz), 7.19-

7.25 (3H, m), 7.00 (1H, d d d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.87-6.88 (2H, m), 6.78 (1H, d d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.90 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.43-2.56 (2H, m), 1.68-1.73 (2H, m), 1.68-1.73 (2H, m), 1.58-1.67 (2H, m), 1.47 (1H, s), 1.34 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=393, 395$ .

(実施例54) K-2018の合成

2-ブロモベンゼンチオール445mg (2.35mmol) をアセトニトリル10mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム407mg (2.95mmol), 1,5-ジブロモペンタン0.31ml (2.60mmol) を順次加え、同温度にて4時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム330mg (2.39mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン220mg (1.46mmol) を反応系に添加し、さらに95℃にて12時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=150:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2018を307mg (0.75mmol), 収率52%にて得た。

500MHz NMR 7.52 (1H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 7.18-7.25 (3H, m), 6.99 (1H, d d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.87-6.89 (2H, m), 6.78 (1H, d d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.90 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.41-2.51 (2H, m), 1.65-1.69 (2H, m), 1.44-1.53 (5H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=409$ .

(実施例55) K-2027 (N-[5-[(4-クロロフェニル)チオ]ベンチル]-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン) の合成

4-クロロベンゼンチオール550mg (3.80mmol) をアセトニトリル6.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム520mg (3.76mmol)、1,5-ジブロモペンタン0.52ml (3.82mmol) を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム241mg (1.74mmol)、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン0.31ml (1.92mmol) を反応系に添加し、さらに95℃にて12時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2027を288mg (0.75mmol)、収率40%にて得た。

500MHz NMR 8.17 (1H, d, J=8.0Hz), 7.87 (1H, d, J=7.5Hz), 7.74 (1H, d, J=9.0Hz), 7.63 (1H, d, J=9.0Hz), 7.63 (1H, d, J=7.5Hz), 7.45-7.52 (3H, m), 7.19-7.23 (4H, m), 4.61 (1H, q, J=6.5Hz), 2.85 (2H, t, J=7.2Hz), 2.50-2.61 (2H, m), 1.41-1.63 (7H, m), 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=383.

#### (実施例56) K-2030の合成

3-クロロフェノール420mg (3.27mmol) をアセトニトリル9.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム1.19g (8.61mmol)、1-ブロモ-2-クロロエタン0.41ml (4.93mmol) を順次加え、70℃にて24時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム1.70g (12.3mmol)、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン0.45ml (2.79mmol) を反応系に添加し、さらに100℃にて120時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、

減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2030を321mg（0.99mmol），収率35%にて得た。

500MHz NMR 8.21 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.87 (1  
5 H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.69  
(1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.46-7.53 (3H, m), 7.18 (1  
H, dd,  $J=8.0$  Hz), 6.89-3.93 (2H, m), 6.76-6.  
78 (1H, dd,  $J=1.5$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 4.71 (1H, q,  
 $J=6.5$  Hz), 4.04 (2H, t,  $J=5.3$  Hz), 2.90-3.0  
10 0 (2H, m), 1.78 (1H, s), 1.53 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  
 $m/z=325$ .

(実施例57) K-2033の合成

4-ニトロベンゼンチオール470mg（3.03mmol）をアセトニトリ  
ル7.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム450mg（3.26mmol），  
15 1,4-ジブロモブタン0.36ml（3.01mmol）を順次加え、同温度  
にて3時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウ  
ム250mg（1.81mmol），（R）-（+）-3-メトキシ- $\alpha$ -メチ  
ルベンジルアミン250mg（1.65mmol）を反応系に添加し、さらに1  
00℃にて12時間攪拌した。

20 反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食  
塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、  
減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロ  
ロホルム：メタノール＝150：1）にて精製し、黄色シロップ状の化合物K-  
2033を206mg（0.57mmol），収率35%にて得た。

25 500MHz NMR 8.11 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.29 (2  
H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.$   
0 Hz), 6.88 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.87 (1H, s), 6.  
79 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=2.5$  Hz), 3.81 (3H, s),  
3.72 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J=7.5$  Hz),

2. 44-2. 60 (2H, m), 1. 71-1. 76 (2H, m), 1. 60-1. 66 (3H, m), 1. 35 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=360$ .

(実施例58) K-2034の合成

- 5 4-ニトロベンゼンチオール520mg (3. 35mmol) をアセトニトリル7. 0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム492mg (3. 56mmol), 1, 5-ジブロモペンタン0. 46ml (3. 38mmol) を順次加え、同温度にて3時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム300mg (2. 17mmol), (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -メ  
10 チルベンジルアミン300mg (1. 98mmol) を反応系に添加し、さらに100℃にて12時間撹拌した。

- 反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ  
15 ロホルム: メタノール=150: 1) にて精製し、黄色シロップ状の化合物K-2034を102mg (0. 27mmol), 収率1. 4%にて得た。

- 500MHz NMR 8. 11 (2H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 7. 28 (2H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 7. 24 (1H, dd,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6. 87-6. 89 (2H, m), 6. 77-6. 79 (1H, m),  
20 3. 81 (3H, s), 3. 72 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2. 99 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2. 49-2. 52 (1H, m), 2. 41-2. 45 (1H, m), 1. 67-1. 72 (2H, m), 1. 45-1. 53 (5H, m), 1. 35 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=374$ .

(実施例59) K-2035の合成

- 25 4-ニトロベンゼンチオール460mg (2. 96mmol) をアセトニトリル7. 0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム432mg (3. 13mmol), 1, 6-ジブロモヘキサン0. 46ml (2. 99mmol) を順次加え、同温度にて3時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム120mg (0. 86mmol), (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -メ

チルベンジルアミン230mg (1.52mmol)を反応系に添加し、さらに100℃にて12時間撹拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、黄色シロップ状の化合物K-2035を133mg (0.342mmol)、収率23%にて得た。

500MHz NMR 8.12 (2H, d,  $J=9.0$ Hz), 7.29 (2H, d,  $J=9.0$ Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=8.0$ Hz), 6.88 (1H, d,  $J=8.0$ Hz), 6.88 (1H, s), 6.77-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q,  $J=6.5$ Hz), 2.99 (2H, t,  $J=7.5$ Hz), 2.40-2.53 (2H, m), 1.67-1.73 (2H, m), 1.41-1.50 (5H, m), 1.25-1.36 (2H, m), 1.35 (3H, d,  $J=6.5$ Hz),  $m/z=388$ .

15 (実施例60) K-2040の合成

4-フルオロベンゼンチオール520mg (4.06mmol)をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム864mg (6.26mmol), 1,4-ジブromobutan 0.49ml (4.12mmol)を順次加え、同温度にて10時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム320mg (2.32mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン310mg (2.05mmol)を反応系に添加し、さらに100℃にて12時間撹拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2040を170mg (0.51mmol)、収率25%にて得た。

500MHz NMR 7.28-7.32 (2H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=8.3$ Hz,  $J=8.3$ Hz), 6.95-6.70 (2H, m),

6. 86-6. 87 (2H, m), 6. 76-6. 79 (1H, m), 3. 80  
(3H, s), 3. 71 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2. 83 (2H, dd,  
 $J=7.0\text{ Hz}$ ,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2. 47-2. 52 (1H, m), 2. 3  
9-2. 44 (1H, m), 1. 52-1. 64 (5H, m), 1. 33 (3H,  
5 d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=333$ ,

(実施例61) K-2041の合成

4-フルオロベンゼンチオール590mg (4. 61mmol) をアセトニト  
リル10. 0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム340mg (2. 46mm  
ol), 1, 5-ジブロモペンタン0. 63ml (4. 62mmol) を順次加  
10 え、同温度にて3時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて  
炭酸カリウム340mg (2. 46mmol), (R) - (+) - 3-メトキシ  
- $\alpha$ -メチルベンジルアミン350mg (2. 31mmol) を反応系に添加し、  
さらに100℃にて12時間攪拌した。

15 反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食  
塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、  
減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ  
ロホルム:メタノール=150:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K  
-2041を245mg (0. 71mmol), 収率31%にて得た。

500MHz NMR 7. 29-7. 32 (2H, m), 7. 23 (1H,  
20 dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6. 96-6. 99 (2H, m),  
6. 86-6. 88 (2H, m), 6. 77-6. 79 (1H, m), 3. 81  
(3H, s), 3. 71 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2. 83 (2H, t,  
 $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2. 45-2. 50 (1H, m), 2. 38-2. 43 (1  
H, m), 1. 54-1. 60 (2H, m), 1. 38-1. 48 (3H, m),  
25 1. 34 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ),  $m/z=347$ ,

(実施例62) K-2045の合成

3-ブロモベンゼンチオール650mg (3. 44mmol) をアセトニトリ  
ル10. 0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム524mg (3. 79mmol  
1), 1-ブロモ-2-クロロエタン0. 29ml (3. 48mmol) を順次



加え、同温度にて3時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム280mg (2.02mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン420mg (2.78mmol)を反応系に添加し、さらに100℃にて120時間攪拌した。

5 反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=185：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2045を395mg (1.23mmol), 収率44%にて得た。

10 500MHz NMR 7.43 (1H, s), 7.28 (1H, d, J=8.0Hz), 7.22 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 7.18 (1H, d, J=8.0Hz), 7.19 (1H, dd, J=7.5Hz, J=7.5Hz), 6.87 (1H, d, J=7.5Hz), 6.86 (1H, s), 6.77 (1H, dd, J=7.5Hz, J=1.5Hz), 3.80 (3H, s),  
15 3.74 (1H, q, J=6.5Hz), 3.02 (2H, t, J=6.5Hz), 2.66-2.77 (2H, m), 1.68 (1H, s), 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=365, 367.

(実施例63) K-2046の合成

3-ブロモベンゼンチオール580mg (3.06mmol)をアセトニトリル9.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム432mg (3.13mmol),  
20 1,3-ジブロモプロパン0.31ml (3.05mmol)を順次加え、同温度にて5時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム280mg (2.02mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン230mg (1.52mmol)を反応系に添加し、さらに  
25 100℃にて24時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K

−2046を213mg (0.56mmol), 収率37%にて得た。

500MHz NMR, 7.40–7.41 (1H, m), 7.18–7.28 (3H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.86–6.88 (2H, m), 6.76–6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.88 (2H, m), 2.49–2.54 (1H, m), 2.41–2.46 (1H, m), 1.54–1.69 (2H, m), 1.34 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ),  $m/z=379, 381$ .

(実施例64) K-2047の合成

10 3-ブロモベンゼンチオール470mg (2.49mmol)をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム347mg (2.51mmol), 1,4-ジブロモブタン0.30ml (2.51mmol)を順次加え、同温度にて5時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム320mg (2.32mmol), (R)-(+)−3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン200mg (1.32mmol)を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=150:1)にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2047を185mg (0.47mmol), 収率36%にて得た。

20 500MHz NMR 7.19–7.28 (3H, m), 7.02–7.13 (2H, m), 6.86–6.88 (2H, m), 6.76–6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.77 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.76–1.79 (2H, m), 2.89–3.01 (2H, m), 2.60–2.65 (1H, m), 2.51–2.56 (1H, m), 2.31–2.42 (2H, m), 1.52 (1H, s), 1.33 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=393, 395$

(実施例65) K-2048の合成

3-ブロモベンゼンチオール530mg (2.80mmol) をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム395mg (2.86mmol), 1,5-ジブロモペンタン0.38ml (2.78mmol) を順次加え、同温度にて2時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム213mg (1.54mmol), (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン200mg (1.32mmol) を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=150:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2048を226mg (0.55mmol), 収率42%にて得た。

500MHz NMR 7.41 (1H, s), 7.18-7.28 (3H, m), 7.11 (1H, dd, J=7.5Hz, J=7.5Hz), 6.88 (1H, d, J=7.5Hz), 6.87 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=7.5Hz, J=2.5Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5Hz), 2.89 (2H, q, J=7.2Hz), 2.47-2.51 (1H, m), 2.40-2.43 (1H, m), 1.62 (2H, m), 1.40-1.50 (5H, m), 1.234 (3H, d, J=6.5Hz)。

#### 20 (実施例66) K-2049の合成

3-ブロモベンゼンチオール600mg (3.17mmol) をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム500mg (3.62mmol), 1,6-ジブロモヘキサン0.50ml (3.25mmol) を順次加え、同温度にて2時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム205mg (1.48mmol), (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン250mg (1.66mmol) を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、

減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2049を267mg（0.63mmol）、収率38%にて得た。

500MHz NMR 7.41（1H, dd,  $J=1.8\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ）, 7.19-7.27（3H, m）, 7.11（1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ ）, 6.87-6.89（2H, m）, 6.77（1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ）, 3.81（3H, s）, 3.72（1H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ）, 2.88（2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ）, 2.39-2.51（2H, m）, 1.50-1.65（2H, m）, 1.25-1.49（7H, m）, 1.34（3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ）。

（実施例67） K-2050の合成

3-ブロモベンゼンチオール525mg（2.78mmol）をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム325mg（2.36mmol）、1,7-ジブロモヘプタン0.47ml（2.75mmol）を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム182mg（1.32mmol）、（R）-（+）-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン210mg（1.39mmol）を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2050を260mg（0.60mmol）、収率43%にて得た。

500MHz NMR 7.41（1H, dd,  $J=2.0\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ）, 7.23-7.27（2H, m）, 7.18-7.21（1H, m）, 7.11（1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ ）, 6.90-6.93（2H, m）, 6.80（1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=2.5\text{Hz}$ ）, 3.82（3H, s）, 3.77-3.80（1H, m）, 2.88（2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ）, 2.42-2.54（2H, m）, 1.58-1.64（2

H, m), 1.50-1.55 (1H, m), 1.35-1.45 (4H, m), 1.42 (3H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.21-1.29 (4H, m),  $m/z=4.35, 437$ .

(実施例68) K-2051の合成

- 5 3-ブロモベンゼンチオール610mg (3.22mmol)をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム490mg (3.55mmol), 1,8-ジブロモオクタン0.59ml (3.20mmol)を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム218mg (1.58mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン250mg (1.66mmol)を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

- 反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=150:1)にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2051を170mg (0.38mmol), 収率24%にて得た。

- 500MHz NMR 7.41-7.42 (1H, m), 7.19-7.27 (3H, m), 7.11 (1H, dd,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.90-6.92 (2H, m), 6.79 (1H, dd,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 3.76-3.82 (1H, m), 2.89 (2H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.42-2.53 (2H, m), 1.59-1.65 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.41 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 1.36-1.43 (4H, m), 1.22-1.28 (6H, m),  $m/z=449, 451$ .

- 25 (実施例69) K-2052 (N-[5-[(4-フルオロフェニル)チオ]ペンチル]-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン)の合成

4-フルオロベンゼンチオール460mg (3.60mmol)をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム500mg (3.62mmol), 1,5-ジブロモペンタン0.50ml (3.67mmol)を順次加

え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム210mg (1.52mmol), (R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン300mg (1.86mmol)を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

5 反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2052を210mg (0.57mmol), 収率31%にて得た。

10 500MHz NMR 8.17 (1H, d, J=8.0Hz), 7.87 (1H, d, J=8.5Hz), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 7.41-7.50 (5H, m), 7.29 (2H, d, J=8.5Hz), 4.61 (1H, q, J=6.5Hz), 2.82 (2H, t, J=7.5Hz), 2.56-2.57 (2H, m), 2.37-2.43 (2H, m), 1.40-1.59 (5H, m), 1.46 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=367.

15

(実施例70) K-2055の合成

4-トリフルオロメチルベンゼンチオール408mg (2.29mmol)をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム330mg (2.39mmol), 1,3-ジブロモプロパン0.23ml (2.28mmol)を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム172mg (1.25mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン210mg (1.39mmol)を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

20

25 反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2055を122mg (0.33mmol), 収率24%にて得た。

500MHz NMR 7.44-7.50 (2H, m), 7.32 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz,  $J=8.5$  Hz), 7.17-7.20 (1H, m), 6.85-6.88 (2H, m), 6.77-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.70-3.74 (1H, m), 1.77-1.83 (2H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 1.25-1.26 (1H, m),  $m/z=369$ .

(実施例71) K-2056の合成

4-トリフルオロメチルベンゼンチオール487mg (2.74mmol) をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム374mg (2.71mmol), 1,4-ジブロモブタン0.33ml (2.77mmol) を順次加え、同温度にて1時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム172mg (1.25mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン250mg (1.65mmol) を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間撹拌した。

15 反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=150:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2056を152mg (0.40mmol) 収率24%にて得た。

20 500MHz NMR 7.49 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.80 (1H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.92-2.95 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.55-1.73 (4H, m), 1.47 (1H, s), 1.33 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 2.50-2.55 (1H, m), 2.42-2.47 (1H, m),  $m/z=383$ .

(実施例72) K-2057の合成

4-トリフルオロメチルベンゼンチオール560mg (3.15mmol) をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム440mg (3.

1.9 mmol), 1,5-ジブロモペンタン 0.43 ml (3.16 mmol) を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム 240 mg (1.74 mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン 290 mg (1.92 mmol) を反応系  
5 に添加し、さらに 100°C にて 24 時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ  
10 ロホルム:メタノール=150:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物 K-2057 を 129 mg (0.32 mmol), 収率 17% にて得た。

500 MHz NMR 7.49 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.31 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 6.86-6.89 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.8$  Hz), 2.94 (2  
15 H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.40-2.51 (2H, m), 1.63-1.68 (2H, m), 1.42-1.51 (5H, m), 14.34 (3H, d,  $J=6.8$  Hz),  $m/z=397$ .

(実施例 73) K-2058 の合成

4-トリフルオロメチルベンゼンチオール 500 mg (2.81 mmol) を  
20 アセトニトリル 10.0 ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム 420 mg (3.64 mmol), 1,6-ジブロモヘキサン 0.43 ml (2.79 mmol) を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム 150 mg (1.09 mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン 260 mg (1.72 mmol) を反応系  
25 に添加し、さらに 100°C にて 24 時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ  
ロホルム:メタノール=150:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物 K



-2058を155mg (0.38mmol), 収率22%にて得た。

500MHz NMR 7.49 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.87-6.89 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.94 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.39-2.52 (2H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 1.39-1.50 (5H, m), 1.29-1.34 (2H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ),  $m/z=411$ .

(実施例74) K-2059の合成

4-トリフルオロメチルベンゼンチオール500mg (2.81mmol)をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム420mg (3.64mmol), 1,7-ジブromoヘプタン0.48ml (2.81mmol)を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム150mg (1.09mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン260mg (1.72mmol)を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=150:1)にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2059を20.4mg (0.48mmol), 収率28%にて得た。

500MHz NMR 7.49 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.87-6.89 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.94 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.39-2.51 (2H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 1.34-1.48 (9H, m), 1.35 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ),  $m/z=425$

(実施例75) K-2061の合成

3-クロロベンゼンチオール460mg (3.18mmol) をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム440mg (3.19mmol), 1,3-ジブロモプロパン0.32ml (3.15mmol) を順次加え、同温度にて2時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム210mg (1.52mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン300mg (1.99mmol) を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間撹拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=150:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2061を272mg (0.81mmol), 収率41%にて得た。

500MHz NMR 7.11-7.27 (5H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 6.77-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.70 (1H, q, J=6.5Hz), 2.89-3.01 (2H, m), 2.60-2.65 (1H, m), 2.51-2.56 (1H, m), 1.75-1.81 (2H, m), 1.47 (1H, s), 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), m/z = 335.

(実施例76) K-2066の合成

2,5-ジクロロベンゼンチオール575mg (3.21mmol) をアセトニトリル11.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム440mg (3.19mmol), 1-ブロモ-2-クロロエタン0.26ml (3.12mmol) を順次加え、同温度にて1時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム225mg (1.63mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン340mg (2.25mmol) を反応系に添加し、さらに100℃にて100時間撹拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロ

クロホルム：メタノール＝150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2066を182mg（0.51mmol），収率23%にて得た。

500MHz NMR 7.21-7.30（3H, m），7.19（1H, d, J=2.5Hz），6.88-6.89（2H, m），6.77（1H, d d, J=8.5Hz, J=2.5Hz），3.81（3H, s），3.76（1H, q, J=6.5Hz），3.04（2H, t, J=7.0Hz），2.72-2.83（2H, m），1.66（1H, s），1.36（3H, d, J=6.5Hz），m/z=355, 357.

（実施例77） K-2075の合成

10 2-ブロモベンゼンチオール702mg（3.71mmol）をアセトニトリル14.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム525mg（3.80mmol），1,5-ジブロモペンタン0.50ml（3.67mmol）を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム247mg（1.79mmol），（R）-（+）-1-（1-ナフチル）エチルアミン0.30ml（1.86mmol）を反応系に添加し、さらに  
15 100℃にて24時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロ  
20 ロホルム：メタノール＝200：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2075を144mg（0.34mmol），収率18%にて得た。

500MHz NMR 8.18（1H, d, J=8.5Hz），7.87（1H, d, J=8.5Hz），7.64（1H, d, J=8.5Hz），7.74（1H, d, J=8.5Hz），7.45-7.53（4H, m），7.13-7.25（2H, m），6.99（1H, d d d; J=1.5Hz, J=6.0Hz, J=6.0Hz），4.62（1H, q, J=7.0Hz），2.89（2H, t, J=7.5Hz），2.52-2.63（2H, m），1.66-1.71（2H, m），1.45-1.59（5H, m），1.49（3H, d, J=7.0Hz），m/z=427.

(実施例78) K-2076 (N-[ (1R) -1-(1-ナフチル) エチル] -N-(5-{ [4-(トリフルオロメチル) フェニル] チオールヘンチル) アミン) の合成

4-トリフルオロメチルベンゼンチオール 510 mg (2.861 mmol)  
5 をアセトニトリル 12.0 ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム 400 mg (2.89 mmol), 1,5-ジブロモペンタン 0.39 ml (2.86 mmol) を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム 200 mg (1.45 mmol), (R)-(+)-1-(1-ナフチル) エチルアミン 0.28 ml (1.73 mmol) を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=180:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物 K-2076 を 53 mg (0.13 mmol), 収率7%にて得た。

500 MHz NMR 8.18 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.87 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.74 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.45-7.52 (5H, m), 7.30 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.62 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.93 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.93 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 1.63-1.69 (2H, m), 1.44-1.56 (5H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=417.

(実施例79) K-2078の合成

3,4-ジクロロベンゼンチオール 469 mg (2.62 mmol) をアセトニトリル 10.0 ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム 400 mg (2.89 mmol), 1,3-ジブロモプロパン 0.27 ml (2.67 mmol) を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム 180 mg (1.30 mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン 240 mg (1.59 mmol) を反応系に添

加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2078を143mg（0.39mmol）、収率25%にて得た。

500MHz NMR 7.36 (1H, d,  $J=1.5$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.24 (1H, dd,  $J=6.5$  Hz,  $J=6.5$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz,  $J=1.5$  Hz), 6.85-6.88 (2H, m), 6.77-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.88-3.00 (2H, m), 2.50-2.64 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 1.52 (1H, s), 1.33 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=369$ , 371。

15 (実施例80) K-2079の合成

3,4-ジクロロベンゼンチオール556mg（3.11mmol）をアセトニトリル12.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム412mg（2.99mmol）、1,4-ジブロモブタン0.37ml（3.10mmol）を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム242mg（1.75mmol）、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン280mg（1.85mmol）を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=150：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2079を156mg（0.41mmol）、収率22%にて得た。

500MHz NMR 7.34 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.23 (1H, dd,  $J=7.5$  Hz,  $J=7.5$  Hz),

5 Hz), 7.10 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.5 Hz), 6.87 (1H, d, J=7.5 Hz), 6.86 (1H, s), 6.76-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.87 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.41-2.54 (2H, m), 1.53-1.68 (4H, m), 1.46 (1H, s), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), m/z=383, 385.

(実施例81) K-2080の合成

3,4-ジクロロベンゼンチオール515mg (2.88mmol) をアセトニトリル11.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム410mg (2.97mmol), 1,5-ジブロモペンタン0.39ml (2.86mmol) を順次加え、同温度にて1時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム230mg (1.66mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン260mg (1.72mmol) を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間撹拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=15.0:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2080を250mg (0.63mmol), 収率37%にて得た。

500MHz NMR 7.34 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.22-7.25 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=2.5 Hz, J=8.5 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.87 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=8.5 Hz, J=2.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.87 (2H, t, J=8.0 Hz), 2.39-2.52 (2H, m), 1.59-1.64 (2H, m), 1.38-1.51 (5H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=395, 397

(実施例82) K-2082の合成

3,4-ジクロロベンゼンチオール720mg (4.02mmol) をアセト

ニトリル 15.0 ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム 550 mg (3.98 mmol), 1,7-ジブロモヘプタン 0.64 ml (3.75 mmol) を順次加え、同温度にて 1 時間攪拌した。TLC にて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム 230 mg (1.66 mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン 360 mg (2.38 mmol) を反応系に添加し、さらに 100℃ にて 24 時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=1.50:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物 K-2082 を 253 mg (0.59 mmol), 収率 25% にて得た。

500 MHz NMR 7.35 (1H, d,  $J=2.5$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.22-7.25 (1H, m), 7.10 (1H, dd,  $J=8.5$  Hz,  $J=2.5$  Hz), 6.88-6.90 (1H, m), 6.90 (1H, s), 6.78 (1H, dd,  $J=2.5$  Hz,  $J=8.5$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.75 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.40-2.52 (2H, m), 1.58-1.64 (2H, m), 1.48 (1H, s), 1.34-1.64 (2H, m), 1.37 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 1.24-1.33 (4H, m),  $m/z=425, 427$ .

#### (実施例 83) K-2084 の合成

2,6-ジクロロベンゼンチオール 540 mg (3.02 mmol) をアセトニトリル 11.0 ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム 420 mg (3.04 mmol), 1,3-ジブロモプロパン 0.31 ml (3.05 mmol) を順次加え、同温度にて 1 時間攪拌した。TLC にて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム 234 mg (1.69 mmol), (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン 230 mg (1.52 mmol) を反応系に添加し、さらに 100℃ にて 24 時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食

塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１５０：１）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2084を182mg（0.49mmol）、収率32%にて得た。

5 500MHz NMR 7.6（2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ）, 7.22（1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ ）, 7.16（1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ ）, 6.86（1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ）, 6.85（1H, s）, 6.76-6.78（1H, m）, 3.81（3H, s）, 3.70（1H, q,  $J=6.0\text{Hz}$ ）, 2.89-2.98（2H, m）, 2.52-2.64（2H, m）, 1.65-1.71（2H, m）, 1.46（1H, s）, 1.32（3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ）.  $m/z=369, 371$ .

（実施例84） K-2085の合成

2, 6-ジクロロベンゼンチオール500mg（2.79mmol）をアセトニトリル10.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム400mg（2.90mmol）、1, 4-ジブロモブタン0.33ml（2.76mmol）を順次加え、同温度にて1時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム230mg（1.65mmol）、（R）-（+）-3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミン250mg（1.65mmol）を反応系に添加し、さらに100℃にて24時間攪拌した。

20 反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝１５０：１）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2085を293mg（0.76mmol）、収率46%にて得た。

25 500MHz NMR 7.36（2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ）, 7.23（1H, dd,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=7.5\text{Hz}$ ）, 7.16（1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ ）, 6.85-6.87（1H, m）, 6.86（1H, s）, 6.76-6.78（1H, m）, 3.81（3H, s）, 3.70（1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ）, 2.89（2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ）, 2.38



-2.51 (2H, m), 1.51-1.63 (4H, m), 1.49 (1H, s), 1.32 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ );

(実施例85) K-2087 (N-[ (1R) -1-(1-ナフチル) エチル] -N-(4-[ [3-(トリフルオロメチル) フェニル] チオ] ブチル) アミン) の合成

3-トリフルオロメチルベンゼンチオール670mg (3.76mmol) をアセトニトリル14.0mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム5.16mg (3.73mmol), 1,4-ジブロモブタン0.45ml (3.77mmol) を順次加え、氷冷下にて2時間撹拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム300mg (2.17mmol), (R) -(+) -1-(1-ナフチル) エチルアミン0.30ml (1.86mmol) を反応系に添加し、さらに100℃にて12時間撹拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=150:1) にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2087を298mg (0.74mmol), 収率40%にて得た。

500MHz NMR 8.18 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.86-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.45-7.52 (4H, m), 7.41-7.43 (1H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 4.62 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.92 (2H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.60-2.65 (1H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 1.63-1.72 (4H, m), 4.54 (1H, s), 1.48 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=403$ .

(実施例86) K-2117 ( (R) -N-[1-(1'-ナフチル) エチル] -2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ) エチルアミン) の合成

2,5-ジクロロベンゼンチオール5.10g (28.5mmol) をアセトニトリル30mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム4.20g (30.4mmol)

o 1), 1-ブロモ-2-クロロエタン 2.45 ml (29.4 mmol) を順次加え、氷冷下にて2時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、室温にて炭酸カリウム 4.0 g (28.9 mmol), (R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン 3.70 ml (22.9 mmol) を反応系に添加し、  
5 さらに100℃にて120時間攪拌した。

反応終了後室温にて放冷し、水を注加し、クロロホルムで分液抽出し、飽和食塩水にて洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=200：1）にて精製し、薄黄色シロップ状の化合物 K-2117 を 5.70 g (15.2 mmol), 収率 66% にて得た。  
10

500 MHz NMR 8.17 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.44-7.52 (4H, m), 7.26 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J=2.5 Hz, J=8.5 Hz), 4.65 (1H, q, J=6.5 Hz), 3.09 (2H, m), 2.82-2.91 (2H, m), 1.68 (1H, s), 1.51 (3H, d, J=6.5 Hz), m/z=375, 377,  
15

(実施例 87) K-2117 塩酸塩の合成

K-2117 7.01 g (18.6 mmol) を 10% 塩酸-メタノール溶液 (HCl-MeOH) 40 ml に溶解させ、室温にて5分間攪拌した。  
20

反応終了後、反応系をそのまま減圧濃縮し、塩酸-メタノール溶液を完全に除去した。残渣を桐山漏斗で濾過し、結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、白色結晶体である K-2117・塩酸塩を 5.87 g (14.2 mmol), 収率 76% にて得た。  
25

m/z=375, 377 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) 10.97 (1H, bs), 10.30 (1H, bs), 8.18 (1H, d, J=7.32 Hz), 7.88-7.97 (3H, m), 7.53-7.66 (3H, m), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.56 Hz), 7.

0.1 (1H, dd,  $J=1.36\text{ Hz}$ ,  $J=8.56\text{ Hz}$ ) 5.23–5.27 (1H, m), 3.55–3.61 (2H, m), 2.95–3.10 (2H, m), 2.04 (3H, d,  $J=6.60\text{ Hz}$ )

(実施例 88) K-2177 の合成

5 ジベンジルアミン (1.0 g, 0.51 mmol) およびトリエチルアミン (0.85 ml, 0.61 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下アクリロイルクロライド (0.505 g, 0.56 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて 30 分撹拌した。

10 反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水および飽和食塩水にて洗浄した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム–メタノール) にて精製後、無色プリズム晶 (1.085 g, 85.0%) を得た。

15 得られた化合物 (50 mg, 0.20 mmol) と (R)–(+)-1–(1–ナフチル) エチルアミン (41.0 mg, 0.24 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム–メタノール (2 ml) に溶解し、室温にて 1 週間放置した。

20 反応終了後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム–メタノール) にて精製後、無色オイル K-2177, 50.9 mg (60.5%) を得た。

25 MS  $m/z$ : 422 ( $M^+$ ).  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.53 (3H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.60–2.70 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.86–2.96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.42 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.62 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.69 (1H, q,  $J=6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.27–7.36 (6H, m,  $\text{Ar-H}$ ), 7.45–7.50 (3H, m,  $\text{Ar-H}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 7.86 (1H, dd,  $J=1.8, 6.7\text{ Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ ,  $\text{Ar-H}$ ).

(実施例89) K-2246 (N-[ (1R) -1-(1-ナフチル) エチル]  
-N-(4-{ [4-(トリフルオロメチル) フェニル] チオ} ブチル) アミン)  
の合成

4-トリフルオロメチルチオフェノール960mg (5.39mmol) をア  
セトニトリル8mlに溶解させた。続いて、室温にて炭酸カリウム802mg (5.  
80mmol), 1,4-ジブロモブタン0.65ml (5.44mmol) を  
添加し、同温度にて30分撹拌した。TLCにて反応終了を確認後、室温にてア  
セトニトリル5ml, 炭酸カリウム693mg (5.01mmol), (R)-  
(+)-1-(1-ナフチル) エチルアミン0.49ml (2.96mmol)  
をそれぞれ添加し、85℃にて12時間撹拌した。

反応終了後、室温にて放冷し水を注加した。続いてクロロホルム、飽和食塩水  
にて分液抽出及び洗浄を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。  
さらに、有機層を減圧にて濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ  
ラフィー (80g, クロロホルム/メタノール=200/1) にて精製し、薄黄  
色透明シロップ状のK-2246を210mg (0.52mmol, 17.6%)  
にて得た。

続いて、得られたK-2246を10%-塩酸メタノール溶液に溶解させ、5  
分間撹拌し、そのまま減圧下にて濃縮した。さらに、生じた結晶をジエチルエー  
テルにて洗浄し、白色結晶状のK-2246塩酸塩を104mg (0.24mm  
ol, 8.1%) にて得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz) 10.6 (1H, bs), 10.1 (1H, bs), 8.24 (1H, d,  $J=7.08\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8.52\text{Hz}$ ), 7.90-7.96 (2H, m), 7.55-7.67 (3H, m), 7.39-7.41 (2H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 5.17-5.24 (1H, m), 2.73-2.84 (4H, m), 2.11-2.18 (2H, m), 2.06 (3H, d,  $J=6.60\text{Hz}$ ), 1.57-1.62 (4H, m)  $m/z=403$

(実施例90) K-2076の合成

4-トリフルオロメチルチオフェノール1.040g (5.83mmol) を

アセトニトリル10 mlに溶解させた。続いて、室温にて炭酸カリウム1.024 g (7.40 mmol), 1,5-ジブロモペンタン0.80 ml (5.87 mmol)を添加し、同温度にて1時間撹拌した。TLCにて反応終了を確認後、室温にてアセトニトリル8 ml, 炭酸カリウム853 mg (6.17 mmol),

5 (R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン0.60 ml (3.63 mmol)をそれぞれ添加し、85℃にて12時間撹拌した。

反応終了後、室温にて放冷し水を注加した。続いてクロロホルム、飽和食塩水にて分液抽出及び洗浄を行い、得られた有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。さらに、有機層を減圧にて濃縮し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, クロロホルム/メタノール=200/1)にて精製し、薄黄色透明シロップ状のK-2076を240 mg (0.57 mmol, 17.7%)にて得た。

続いて、得られたK-2076を10%-塩酸メタノール溶液に溶解させ、5分間撹拌し、そのまま減圧下にて濃縮した。さらに、生じた結晶をジエチルエーテルにて洗浄し、白色結晶状のK-2076塩酸塩を115 mg (0.25 mmol, 6.9%)にて得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) 10.55 (1H, bs), 10.01 (1H, bs), 8.24 (1H, d, J=7.08 Hz), 7.89-7.99 (3H, m), 7.52-7.66 (3H, m), 7.44 (2H, d, J=8.32 Hz), 7.23 (2H, d, J=8.32 Hz), 5.19 (1H, bs), 2.82 (2H, t, J=7.08 Hz), 2.74 (2H, bs), 2.04 (3H, d, J=6.36 Hz), 1.96-2.04 (2H, m), 1.50-1.57 (2H, m), 1.30-1.38 (2H, m) m/z=417.

(実施例91) K-2243 (N1, N1-ジ(4-クロロベンジル)-3-  
25 ([ (1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)プロパンアミド)の合成  
パラ-クロロベンズアルデヒド (500 mg, 3.56 mmol) とパラ-クロロベンジルアミン (503.6 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキシド (1.26 ml, 4.27 mmol, 1.2 mol eq.) を加え、室温にて4時間撹拌した。反応終了後、反応混合物

をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (538.7 mg, 14.24 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて12時間撹拌した。

反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、化合物124 (819 mg, 8.6%) を無色オイルとして得た。

MS  $m/z$ : 266  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.74 (4H, d,  $J=2.7$ ,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 7.24–7.30 (8H, m, Ar-H)。

上記化合物124 (500 mg, 1.88 mmol) およびトリエチルアミン (0.31 ml, 2.26 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下アクリロイルクロライド (187.1 mg, 2.07 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、化合物125 (570.3 mg, 94.9%) を無色オイルとして得た。

MS  $m/z$ : 320  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.47 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.59 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5.77 (1H, dd,  $J=2.7, 9.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.52 (1H, d,  $J=2.7$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.54 (1H, d,  $J=9.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.08 (2H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.18 (2H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.29 (2H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.33 (2H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H)。

上記化合物125 (100 mg, 0.31 mmol) と (R) – (+) – (1-ナフチル) エチルアミン (64.2 mg, 0.38 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム–メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー

ー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル K-2243 (106.6 mg, 69.5%) を得た。

MS  $m/z$ : 491  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.51 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.60 (2H, t,  $J=6.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.84-2.96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.35 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.53 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.66 (1H, q,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}$ ), 7.03 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.12 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.27 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.47 (1H, t,  $J=5.1$  Hz, Ar-H), 7.48 (1H, t,  $J=5.1$  Hz, Ar-H), 7.49 (1H, t,  $J=5.1$  Hz, Ar-H), 7.67 (1H, d,  $J=5.1$  Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J=5.1$  Hz, Ar-H), 7.87 (1H, d,  $J=7.5$  Hz, Ar-H), 7.16 (1H, d,  $J=7.5$  Hz, Ar-H).

(実施例 92) K-2257 (N1, N1-ジ[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-3-{[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ}プロパンアミド) の合成

パラ- (トリフルオロメトキシ) ベンジルアミン (500 mg, 2.62 mmol) とパラ- (トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒド (497.3 mg, 2.62 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキシイド (0.926 ml, 3.14 mmol, 1.2 mol eq.) を加え、室温にて 4 時間撹拌した。反応終了後、反応混合物をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (396.5 mg, 10.48 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、化合物 126 (835.2 mg, 87.5%) を無色オイルとして得た。

MS  $m/z$ : 365  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.80 (4H, s,  $\text{CH}_2 \times 2$ ),

7. 17 (4H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7. 36 (4H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H);

上記化合物126 (500mg, 1. 37mmol) およびトリエチルアミン (0. 23ml, 1. 64mmol, 1. 2mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下アクリロイルクロライド (136. 3mg, 1. 51mmol, 1. 1mol eq.) を加え、室温にて30分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、化合物127 (519. 3mg, 90. 5%) を無色オイルとして得た。

MS  $m/z$ : 419  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4. 53 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4. 64 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5. 79 (1H, dd,  $J=2. 7, 9. 5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6. 53 (1H, d,  $J=2. 7$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6. 56 (1H, d,  $J=9. 5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7. 15-7. 31 (8H, m, Ar-H);

上記化合物127 (450mg, 1. 07mmol) と (R) - (+) - (1-ナフチル) エチルアミン (220. 7mg, 1. 29mmol, 1. 2mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4: 1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-2257 (363mg, 57. 3%) を得た。

MS  $m/z$ : 590  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1. 50 (3H, d,  $J=6. 6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2. 60 (2H, t,  $J=5. 9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2. 84-2. 97 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4. 41 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4. 57 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6. 65 (1H, q,  $J=6. 6$  Hz,  $\text{CH}$ ), 7. 12-7. 29 (8H, m, Ar-H), 7. 44-7. 51 (3H, m, Ar-H), 7. 66 (1H, d,  $J=6. 8$  Hz, Ar-H), 7. 73 (1H, d,  $J=8. 3$  Hz, Ar-H), 7. 86 (1H, dd,  $J=2. 4, 7. 1$  Hz, Ar-H), 8. 17 (1H, d,  $J=7. 1$  Hz, Ar-H)



(実施例93) K-2259 (N1, N1-ジ[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-[[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]プロパンアミド)の合成

5      バラー (トリフルオロメチル) ベンジルアミン (500 mg, 2.85 mmol) とバラー (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド (497.1 mg, 2.85 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキシド (1.01 ml, 3.43 mmol, 1.2 mol eq.) を加え、室温にて4時間撹拌した。反応終了後、反応混合物をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (431.3 mg, 11.4 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて12時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残査に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残査を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、  
10      化合物128 (458.7 mg, 48.3%) を無色オイルとして得た。

MS  $m/z$ : 333  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.86 (4H, s,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 7.47 (4H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.59 (4H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H)。

上記化合物128 (450 mg, 1.35 mmol) およびトリエチルアミン (0.23 ml, 1.62 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下アクリロイルクロライド (134.4 mg, 1.48 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、化合物129 (519.3 mg, 99.3%) を無色オイルとして得た。  
20      25

MS  $m/z$ : 387  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.59 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.70 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5.80 (1H, dd,  $J=3.7, 8.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.54 (1H, d,  $J=3.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.5

6 (1H, d,  $J=8.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.23–7.64 (8H, m, Ar-H).

上記化合物 129 (800 mg, 2.06 mmol) と (R)–(+)-1-ナフチル) エチルアミン (424.0 mg, 2.48 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム–メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル K-2259 (580.7 mg, 50.3%) を得た。

MS  $m/z$ : 558  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.51 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.60 (2H, t,  $J=6.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.85–2.98 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.47 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.64 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.65 (1H, q,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}$ ), 7.23 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.31 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.44–7.51 (3H, m, Ar-H), 7.55 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.59 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.66 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd,  $J=2.4, 8.1$  Hz, Ar-H), 8.18 (1H, dd,  $J=2.4, 8.1$  Hz, Ar-H).

(実施例 94) K-2247 (N1–ベンジル–N1–(4–クロコベンジル)–3–[[ (1R)–1–(1–ナフチル) エチル] アミノ] プロパンアミド) の合成

4–クロコベンズアルデヒド (500 mg, 3.56 mmol) とベンジルアミン (381.2 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキサイド (1.26 ml, 4.27 mmol, 1.2 mol eq.) を加え、室温にて4時間撹拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (538.7 mg, 14.24 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて12時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢

酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイル201 (572.6 mg, 69.5%)を得た。MS  $m/z$ : 231.

- 5 ジベンジルアミン体201 (300 mg, 1.29 mmol) およびトリエチルアミン (0.22 ml, 1.55 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (128.9 mg, 1.42 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。
- 10 クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイル202 (372.1 mg, 100.0%)を得た。MS  $m/z$ : 285.

- 共役ケトン体202 (100.3 mg, 0.35 mmol, 1.2 mol eq.) と (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミン (50 mg, 0.29 mmol) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイルK-2247 (64.5 mg, 40.2%)を得た。

- 20 MS  $m/z$ : 456,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.53 (3H, d,  $J=6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.60-2.67 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.86-2.95 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.39 (2H, d,  $J=18.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.58 (2H, d,  $J=13.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.69 (1H, q,  $J=6.7$  Hz,  $\text{CH}$ ), 7.04 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.12 (1H, d,  $J=6.7$  Hz, Ar-H), 7.15 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.20 (1H, d,  $J=6.7$  Hz, Ar-H), 7.28-7.36 (5H, m, Ar-H), 7.46-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.69 (1H, d,  $J=7.3$  Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d,  $J=7.9$  Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd,  $J=1.8, 7.9$  Hz, Ar-H).
- 25

H), 8.17 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, Ar-H),

(実施例95) K-2248の合成

2-ナフトアルデヒド (500 mg, 3.20 mmol) とベンジルアミン (3  
43.1 mg, 3.20 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトラ  
5 イソプロポキシド (1.13 ml, 3.84 mmol, 1.2 mol eq.)  
を加え、室温にて4時間撹拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解  
し、水素化ホウ素ナトリウム (484.2 mg, 12.8 mmol, 4.0 mol  
1 eq.) を加え、室温にて12時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去  
した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢  
10 酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチ  
ル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧  
留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム]  
にて精製後、無色オイル203 (769.1 mg, 97.1%) を得た。  
MS  $m/z$ : 247.

15 ジベンジルアミン体203 (500 mg, 2.02 mmol) およびトリエチ  
ルアミン (0.34 ml, 2.43 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロ  
ホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (20  
1.3 mg, 2.22 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30  
分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。ク  
20 ロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶  
媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、  
クロロホルム] にて精製後、無色オイル204 (579.7 mg, 95.0%)  
を得た。MS  $m/z$ : 301.

共役ケトン体204 (105.8 mg, 0.35 mmol, 1.2 mol eq.) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (50 mg, 0.  
29 mmol) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週  
間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマト  
25 グラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-2248  
(69.8 mg, 42.0%) を得た。

MS  $m/z$  : 472,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.52 (3H, dd,  $J=6.7$ , 8.5 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.66–2.69 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.89–3.00 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (2H, d,  $J=65.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.67 (1H, q,  $J=36.7$  Hz, CH), 4.75 (2H, d,  $J=48.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.16 (1H, d,  $J=7.3$  Hz, Ar-H), 7.22–7.39 (5H, m, Ar-H), 7.43–7.52 (5H, m, Ar-H), 7.58 (1H, d,  $J=25.6$  Hz, Ar-H), 7.68–7.88 (6H, m, Ar-H), 8.17 (1H, dd,  $J=7.9$ , 21.4 Hz, Ar-H).

10 (実施例96) K-2249の合成

2-クロロベンズアルデヒド (500 mg, 3.56 mmol) とベンジルアミン (381.2 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキシド (1.26 ml, 4.27 mmol, 1.2 mol eq.) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をエタノール  
15 に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (538.7 mg, 14.24 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒  
20 を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル205 (427.7 mg, 51.9%) を得た。MS  $m/z$  : 231.

ジベンジルアミン体205 (300 mg, 1.29 mmol) およびトリエチルアミン (0.22 ml, 1.55 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (128.9 mg, 1.42 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、

クロロホルム]にて精製後、無色オイル206 (358.8mg, 96.8%)  
を得た。MS  $m/z$ : 285。

共役ケトン体206 (100.3mg, 0.35mmol, 1.2mol eq.) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (50mg, 0.29mmol) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-2249 (67.8mg, 50.8%) を得た。MS  $m/z$ : 456。 $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ :  
1.53 (3H, dd,  $J=6.7, 4.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.51-2.74 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.85-2.98 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.50 (2H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.64 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.66-4.70 (1H, m,  $\text{CH}$ ), 4.78 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.15 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.19-7.39 (8H, m, Ar-H), 7.45-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.70 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.74 (1H, dd,  $J=3.7, 7.9\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.87 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.17 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , Ar-H)。

(実施例97) K-2250 (N1-ベンジル-N1-(3,4-ジクロロベンジル)-3-[[ (1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ] プロパンアミド) の合成

ベンズアルデヒド (300mg, 2.83mmol) と 3,4-ジクロロベンジルアミン (497.7mg, 2.83mmol, 1.0mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキサイド (1.00ml, 3.39mmol, 1.2mol eq.) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (428.2mg, 11.32mmol, 4.0mol eq.) を加え、室温にて12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて

乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイル207 (568 mg、75.5%)を得た。MS  $m/z$ : 266。

ジベンジルアミン体207 (300 mg, 1.13 mmol) およびトリエチル  
5 ルアミン (0.189 ml, 1.35 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (112.3 mg, 1.24 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、  
10 溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイル208 (358.3 mg、99.3%)を得た。MS  $m/z$ : 320。

共役ケトン体208 (100 mg, 0.31 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (64.2 mg, 0.38 mmol, 1.2 mol  
15 eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイルK-2250 (96.5 mg, 62.9%)を得た。

MS  $m/z$ : 491,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.51 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.49-2.68 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.82-2.96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.38 (2H, d,  $J=32.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.54 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.67 (1H, d,  $J=42.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.66 (1H, q,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}$ ), 7.11 (1H, d,  $J=6.6$  Hz, Ar-H), 7.19 (1H, d,  $J=6.8$  Hz, Ar-H), 7.21-7.41 (6H, m, Ar-H), 7.43-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.67 (1H, dd,  $J=2.0, 7.1$  Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd,  $J=2.2, 8.1$  Hz, Ar-H), 8.16 (1H, d,  $J=7.3$  Hz, Ar-H)。

25

(実施例98) K-2251の合成

ベンズアルデヒド (300 mg, 2.83 mmol) と 2,4-ジクロロベン  
ジルアミン (497.7 mg, 2.83 mmol, 1.0 mol eq.) にチ  
タニウムテトライソプロポキシド (1.00 ml, 3.39 mmol, 1.2  
mol eq.) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を  
5 エタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (428.2 mg, 11.32 m  
mol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応終了  
後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト  
濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて  
抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて  
10 乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 209 (469 mg, 62.  
4%) を得た。MS  $m/z$ : 266。

ジベンジルアミン体 209 (300 mg, 1.13 mmol) およびトリエチ  
ルアミン (0.189 ml, 1.35 mmol, 1.2 mol eq.) をクロ  
15 ロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (1  
12.3 mg, 1.24 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて 3  
0 分攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。  
クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、  
溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、  
20 クロロホルム] にて精製後、無色オイル 210 (311.6 mg, 86.3%)  
を得た。MS  $m/z$ : 320。

共役ケトン体 210 (100 mg, 0.31 mmol) と (R)-(+)-1-  
-(1-ナフチル)エチルアミン (64.2 mg, 0.38 mmol, 1.2 m  
ol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて 1 週  
25 間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマト  
グラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル K-2251  
(126.7 mg, 82.6%) を得た。

MS  $m/z$ : 491.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.51 (3H, dd,  $J=2.5$ ,  
6.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.51-2.53 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.64-2.



6.8 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.84-2.96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.46 (2H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.60 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.65-4.68 (1H, m,  $\text{CH}$ ), 4.69 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.13 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.17-7.39 (7H, m, Ar-H), 7.44-7.50 (3H, m, Ar-H), 7.67 (1H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.73 (1H, dd,  $J=3.7, 7.9\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.86 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.16 (1H, d,  $J=7.9\text{ Hz}$ , Ar-H);

(実施例99) K-2252の合成

10    ベンズアルデヒド (500mg, 4.71mmol) と 3-クロロベンジルアミン (667.2mg, 4.71mmol, 1.0mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキシド (1.67ml, 5.65mmol, 1.2mol eq.) を加え、室温にて4時間撹拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (712.7mg, 18.84mmol, 4.0mol eq.) を加え、室温にて12時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 211 (930.5mg, 85.2%) を得た。MS  $m/z$ : 231.

15   

20   

25    ジベンジルアミン体 211 (500mg, 2.16mmol) およびトリエチルアミン (0.36ml, 2.59mmol, 1.2mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (214.8mg, 2.37mmol, 1.1mol eq.) を加え、室温にて30分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 212 (308.5mg, 50.0%) を得た。

を得た。MS  $m/z$  : 285.

共役ケトン体212 (100mg, 0.35mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (71.8mg, 0.42mmol, 1.2mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-2252 (85.0mg, 53.2%) を得た。

MS  $m/z$  : 456,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.50 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.61 (2H, dt,  $J=6.1, 21.0\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.82-2.96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.40 (2H, d,  $J=19.3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.60 (2H, d,  $J=13.7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.66 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 7.13 (2H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ , Ar-H), 7.20-7.37 (7H, m, Ar-H), 7.43-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.68 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ , Ar-H), 7.73 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ , Ar-H), 7.86 (1H, dd,  $J=2.2, 7.3\text{Hz}$ , Ar-H), 8.17 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ , Ar-H)。

(実施例100) K-2253の合成

3-クロロベンズアルデヒド (500mg, 3.56mmol) と3-クロロベンジルアミン (503.7mg, 3.56mmol, 1.0mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキシド (1.26ml, 4.27mmol, 1.2mol eq.) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (538.7mg, 14.24mmol, 4.0mol eq.) を加え、室温にて12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル213 (756.5mg, 80.3%) を得た。MS  $m/z$  : 266

ジベンジルアミン体213 (500mg, 1.88mmol) およびトリエチルアミン (0.31ml, 2.26mmol, 1.2mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (187.1mg, 2.07mmol, 1.1mol eq.) を加え、室温にて30分攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル214 (595.3mg, 98.8%) を得た。MS  $m/z$ : 320。

10 共役ケトン体214 (100mg, 0.31mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (64.2mg, 0.38mmol, 1.2mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-2253  
15 (96.5mg, 62.9%) を得た。

MS  $m/z$ : 491,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.51 (3H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.58 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.85-2.97 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.38 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.57 (2H, d,  $J=3.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.65 (1H, q,  $J=6.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ , Ar-H), 7.08 (1H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ , Ar-H), 7.11 (1H, s, Ar-H), 7.20 (1H, s, Ar-H), 7.23-7.27 (4H, m, Ar-H), 7.44-7.49 (3H, m, Ar-H), 7.67 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ , Ar-H), 7.72 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , Ar-H), 7.85 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , Ar-H), 8.18 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ , Ar-H)。

(実施例101) K-2254の合成

2-クロロベンズアルデヒド (500mg, 3.56mmol) と2-クロロベンジルアミン (503.6mg, 3.56mmol, 1.0mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキシド (1.25ml, 4.27mmol, 1.

2 mol eq.) を加え、室温にて4時間撹拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (538.7 mg, 14.2 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて12時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト  
 5 濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 215 (632.6 mg, 66.9%) を得た。MS  $m/z$ : 266。

10 ジベンジルアミン体 215 (400 mg, 1.50 mmol) およびトリエチルアミン (0.25 ml, 1.80 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (149.7 mg, 1.65 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。  
 15 クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 216 (391.7 mg, 81.2%) を得た。MS  $m/z$ : 320。

共役ケトン体 216 (100 mg, 0.31 mmol) と (R) - (+) - 1  
 20 - (1-ナフチル) エチルアミン (64.2 mg, 0.38 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル K-2254 (72.7 mg, 47.4%) を得た。

25 MS  $m/z$ : 491.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.49 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.53-2.60 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.83-2.93 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.57 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.64 (1H, q,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.77 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.13-7.38 (8H, m, Ar-H), 7.44-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.66 (1H,

d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.72 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.85 (1H, dd,  $J=2.4, 7.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.14 (1H, dd,  $J=2.2, 7.1\text{ Hz}$ , Ar-H),

(実施例102) K-2256の合成

5 4-フルオロベンズアルデヒド (484.2 mg, 3.90 mmol) と 4-フルオロベンジルアミン (500 mg, 3.90 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキシド (1.38 ml, 4.68 mmol, 1.2 mol eq.) を加え、室温にて4時間撹拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (590.1 mg, 15.6 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて12時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル217 (783.2 mg, 84.0%) を得た。MS  $m/z$ : 233。

10

15

ジベンジルアミン体217 (500 mg, 2.15 mmol) およびトリエチルアミン (0.36 ml, 2.58 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (213.6 mg, 2.36 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル218 (572.6 mg, 86.8%) を得た。MS  $m/z$ : 287。

20

25

共役ケトン体218 (800 mg, 1.63 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (334.7 mg, 1.95 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマ

トグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル K-2256 (375.1 mg, 48.2%) を得た。

MS  $m/z$ : 458,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.50 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.60 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.84-2.96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.36 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.54 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.66 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 6.95-7.09 (6H, m, Ar-H), 7.16 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.17 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.43-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.67 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.73 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.87 (1H, dd,  $J=2.4, 7.0\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.17 (1H, dd,  $J=2.0, 7.3\text{ Hz}$ , Ar-H)。

(実施例 103) K-2261 の合成

3-クロロベンズアルデヒド (992.7 mg, 7.06 mmol) と 4-クロロベンジルアミン (1 g, 7.06 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキサイド (2.5 ml, 8.47 mmol, 1.2 mol eq.) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1.0683 g, 28.24 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 219 (1.5847 g, 84.4%) を得た。MS  $m/z$ : 266。

ジベンジルアミン体 219 (1.3 g, 4.89 mmol) およびトリエチルアミン (0.82 ml, 5.86 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (486.6 mg, 5.38 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて 30 分攪

5 拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイル220 (1.2967 g, 82.7%)を得た。MS  $m/z$ : 320。

共役ケトン体220 (1 g, 3.13 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (642.2 mg, 3.75 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイルK-2261 (624.8 mg, 40.7%)を得た

MS  $m/z$ : 491.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.50 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.54-2.63 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.82-2.96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.36 (2H, d,  $J=4.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.55 (2H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.65 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 7.04 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.13 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.18-7.31 (4H, m, Ar-H), 7.44-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.67 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.73 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.85 (1H, dd,  $J=2.2\text{ Hz}$ ,  $J=7.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.16 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , Ar-H)。

(実施例104) K-2262 (N1 - (2-クロロベンジル) - N1 - (4-クロロベンジル) - 3 - [ (1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ] プロパンアミド) の合成

25 2-クロロベンズアルデヒド (992.7 mg, 7.06 mmol) と4-クロロベンジルアミン (1 g, 7.06 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキサイド (2.5 ml, 8.47 mmol, 1.2 mol eq.) を加え、室温にて4時間撹拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (1.0683 g, 28.24 mmol)

1, 4. 0 mol eq.) を加え、室温にて 12 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 221 (673.6 mg, 40%) を得た。MS  $m/z$ : 266

ジベンジルアミン体 221 (600 mg, 2.26 mmol) およびトリエチルアミン (0.38 ml, 2.71 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (224.6 mg, 2.48 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて 30 分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 222 (684.2 mg, 94.8%) を得た。MS  $m/z$ : 320.

共役ケトン体 222 (500 mg, 1.56 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (321.1 mg, 1.88 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて 1 週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル K-2262 (552.4 mg, 72.0%) を得た

MS  $m/z$ : 491.  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.56 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.51-2.72 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.83-2.98 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.43 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.48 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.56 (1H, d,  $J=4.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.68-4.72 (1H, m,  $\text{CH}$ ), 4.73 (1H, d,  $J=5.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.15 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.20-7.39 (6H, m, Ar-H), 7.45-7.52 (3



H, m, Ar-H), 7.68 (1H, d,  $J=6.3$  Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.87 (1H, d,  $J=7.1$  Hz, Ar-H), 8.14 (1H, d,  $J=6.6$  Hz, Ar-H).

(実施例105) K-2264 (N1-(3,4-ジクロロベンジル)-N1-  
5 -[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-[[ (1R)-1-(1-ナ  
フチル)エチル]アミノ]プロパンアミド)の合成

3,4-ジクロロベンズアルデヒド (1g, 5.71 mmol) と4-トリフ  
ルオロメチルベンジルアミン (1g, 5.71 mmol, 1.0 mol eq.)  
にチタニウムテトライソプロポキシド (2.02 ml, 6.86 mmol, 1.  
10 2 mol eq.) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、反応混合物  
をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (864.6 mg, 22.86  
mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて12時間攪拌した。反応終  
了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト  
15 濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルに  
て抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムに  
て乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリ  
カゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイル223 (1.668 g, 87.  
4%) を得た。

MS  $m/z$ : 334,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.75 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.  
20 84 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=2.2, 8.3$  Hz, Ar-H), 7.39 (2H, d, 8.3 Hz, Ar-H), 7.45 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.46 (1H, d,  $J=2.2$  Hz, Ar-H), 7.59 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H).

ジベンジルアミン体223 (800 mg, 2.39 mmol) およびトリエチ  
25 ルアミン (0.4 ml, 2.87 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (238.4 mg, 2.63 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を

減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 224 (930 mg, 100.0%) を得た。  
 MS  $m/z$ : 388,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.54 (2H, d,  $J=42.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.64 (2H, d,  $J=39.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.79–5.82 (1H, m,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.53–6.60 (2H, m,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.23–7.45 (5H, m, Ar-H), 7.58 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, Ar-H), 7.63 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, Ar-H).

共役ケトン体 224 (800 mg, 2.06 mmol) と (R) – (+) – 1 – (1-ナフチル) エチルアミン (387.7 mg, 2.26 mmol, 1.1 mol eq.) をクロロホルム–メタノール (4:1) に溶解し、室温にて 1 週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル K-2264 (807.4 mg, 70.1%) を得た。

MS  $m/z$ : 559,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.51 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.59 (2H, t,  $J=6.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.85–2.98 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.41 (2H, d,  $J=42.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.58 (2H, d,  $J=38.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.66 (1H, q,  $J=6.6$  Hz, CH), 7.19 (1H, d,  $J=2.0$  Hz, Ar-H), 7.22 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.30 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.44–7.52 (3H, m, Ar-H), 7.55 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.59 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.66 (1H, d,  $J=7.1$  Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd,  $J=2.9, 6.6$  Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H).

(実施例 106) K-2265 (N1, N1-ジ(3,4-ジクロロベンジル) – 3 – { [(1R) – 1 – (1-ナフチル) エチル] アミノ } フロパンアミド) の合成

3,4-ジクロロベンズアルデヒド (500 mg, 2.86 mmol) と 3,4-ジクロロベンジルアミン (0.382 ml, 2.86 mmol) にチタニウ

ムテトライソプロボキサイド (1.51 ml, 5.14 mmol, 1.8 mol eq.) を加え、室温にて 28 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (443 mg, 11.44 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣にクロロホルム、水を注加し、セライト濾過した。残渣をクロロホルムにて洗浄し、濾液と洗液を合わせてクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル (9 : 1 - 4 : 1)] にて精製後、無色オイル 225 (712.2 mg, 74.3%) を得た。

MS  $m/z$  : 335,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 3.74 (4H, d,  $J=2.7$ ,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 7.17 (2H, dd,  $J=2.0, 8.3$  Hz, Ar-H), 7.39 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.44 (2H, d,  $J=2.0$  Hz, Ar-H)。

ジベンジルアミン体 225 (315 mg, 0.94 mmol) およびトリエチルアミン (0.16 ml, 1.13 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (94 mg, 1.04 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 226 (347.1 mg, 94.9%) を得た。

MS  $m/z$  : 389,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.47 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.58 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5.58 (1H, dd,  $J=5.9, 6.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.52 (1H, d,  $J=5.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.52 (1H, d,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.99 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, Ar-H), 7.08 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, Ar-H), 7.23 (1H, s, Ar-H), 7.32 (1H, s, Ar-H), 7.39 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, Ar-H), 7.44 (1H, d,  $J=7.3$  Hz,

Ar-H)。

共役ケトン体226 (280 mg, 0.72 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (148 mg, 0.864 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4 : 1) に溶解し、室温にて8日間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-2265 (314.1 mg, 77.9%) を得た。続いて、得られたK-2265 (201.7 mg, 0.36 mmol) を10%-塩酸-メタノール溶液に溶解させ、10分間攪拌し、そのまま減圧下にて濃縮した。さらに生じた結晶をエタノール-水で再結晶し無色結晶、K-2265 塩酸塩 (188.2 mg, 87.6%) を得た。

MS  $m/z$  : 560,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.56 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.55-2.63 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.86-2.99 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.35 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.71 (1H, q,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}$ ), 6.94 (1H, dd,  $J=2.2, 8.3$  Hz, Ar-H), 7.04 (1H, dd,  $J=2.2, 8.1$  Hz, Ar-H), 7.18 (1H, d,  $J=2.0$  Hz, Ar-H), 7.27 (1H, d,  $J=2.0$  Hz, Ar-H), 7.37 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.40 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.45-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.68 (1H, d,  $J=6.6$  Hz, Ar-H), 7.75 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd,  $J=2.2, 7.3$  Hz, Ar-H), 8.15 (1H, d,  $J=7.3$  Hz, Ar-H)。

(実施例107) K-2266 (N1-(4-クロロベンジル)-N1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-[[1(R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]プロパンアミド) の合成

4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1 g, 5.74 mmol) と 4-クロロベンジルアミン (813.2 mg, 5.74 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキシド (2.03 ml, 6.89 mmol)

1, 1.2 mol eq.) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (868.6 mg, 2.96 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 227 (1.626 g, 94.5%) を得た。

MS  $m/z$ : 299,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.77 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.84 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.27 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.30 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.46 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.58 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H)。

ジベンジルアミン体 227 (800 mg, 2.67 mmol) およびトリエチルアミン (0.45 ml, 3.20 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (265.7 mg, 2.94 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 228 (938.5 mg, 99.3%) を得た。

MS  $m/z$ : 353,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.53 (2H, d,  $J=26.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.65 (2H, d,  $J=24.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 5.79 (1H, dd,  $J=2.4, 9.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.50 (1H, dd,  $J=2.4, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.59 (1H, dd,  $J=9.8, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.19 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.27 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.29 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H)。

-H), 7.34 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, Ar-H), 7.36 (1H, d,  $J=6.8$  Hz, Ar-H), 7.57 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, Ar-H), 7.62 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, Ar-H).

共役ケトン体228 (800 mg, 2.26 mmol) と (R) - (+) - 1  
5 - (1-ナフチル) エチルアミン (425.4 mg, 2.48 mmol, 1.1 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-226  
6 (981.5 mg, 82.8%) を得た。

10 MS  $m/z$ : 524,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.52 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.57-2.64 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.84-2.97 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.41 (2H, d,  $J=23.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.59 (2H, d,  $J=24.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.67 (1H, q,  $J=6.6$  Hz, CH), 7.04 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.13 (1  
15 H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.21 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.26-7.31 (3H, m, Ar-H), 7.44-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.55 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.59 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.67 (1H, dd,  $J=3.0, 6.6$  Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd,  $J=2.0, 8.1$  Hz, Ar-H), 8.  
20 17 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H).

(実施例108) K-2267 (N1-(4-クロロベンジル)-N1-(3,4-ジクロロベンジル)-3-[[ (1R) -1-(1-ナフチル) エチル] アミノ] プロパンアミド) の合成

25 4-クロロベンジルアミン (1 g, 7.06 mmol) と 3,4-ジクロロベンズアルデヒド (1.36 g, 7.77 mmol, 1.1 mol eq.) をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$  (1.02 g, 8.47 mmol, 1.2 mol eq.), AcOH (10滴) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応終了後、氷冷下反応混合物に水素化ホウ素ナトリウム (334.0 mg, 8.83 mmol,

1. 25 mol eq.) を加え、室温にて12時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロ  
5 ロホルム] にて精製後、無色オイル229 (1.6777 g、79.2%) を得た。

MS  $m/z$  : 279,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 3.72 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=2.0, 8.1$  Hz, Ar-H), 7.24 (2H, d,  $J=8.8$  Hz, Ar-H), 7.29 (2  
10 H, d,  $J=8.8$  Hz, Ar-H), 7.38 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.43 (1H, d,  $J=2.0$  Hz, Ar-H)。

ジベンジルアミン体229 (800 mg, 2.66 mmol) およびトリエチルアミン (0.45 ml, 3.19 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (26  
15 5 mg, 2.93 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロ  
20 ロホルム] にて精製後、無色オイル230 (768.9 mg、81.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 333,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 4.47 (2H, d,  $J=13.4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.57 (2H, d,  $J=13.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.79 (1  
H, dd,  $J=3.2, 9.0$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.50 (1H, dd,  $J=3.2, 16.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.57 (1H, dd,  $J=9.0, 16.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.08–7.46 (7H, m, Ar-H)。  
25

共役ケトン体230 (600 mg, 1.69 mmol) と (R) – (+) – 1 – (1-ナフチル) エチルアミン (347.2 mg, 2.03 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム–メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマ

トグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル K-2267 (721, 3 mg, 81, 1%) を得た。

MS  $m/z$  : 504,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.51 (3H, d,  $J=6.6$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.55-2.62 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.84-2.97 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.35 (2H, d,  $J=18.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.52 (2H, d,  $J=12.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.66 (1H, q,  $J=6.6$  Hz, CH), 7.04 (2H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.13 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.27-7.29 (1H, m, Ar-H), 7.31 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.36 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.39 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.45-7.50 (3H, m, Ar-H), 7.66 (1H, d,  $J=7.1$  Hz, Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.87 (1H, dd,  $J=2.2, 8.3$  Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d,  $J=7.1$  Hz, Ar-H).

15 (実施例 109) K-2270 (N1, N1-ジ(4-メトキシベンジル)-3-[[ (1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]プロパンアミド) の合成

4-アニスアルデヒド (0.447 ml, 3.67 mmol) と 4-メトキシベンジルアミン (0.479 ml, 3.67 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキサイド (1.30 ml, 4.40 mmol, 1.2 mol eq.) を加え、室温にて 10 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (555 mg, 14.68 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて 12 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト  
25 濾過した。残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 231 (762, 7 mg, 80.9%) を得た。



MS  $m/z$ : 257,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.73 (4H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (6H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.86 (4H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.25 (4H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H).

ジベンジルアミン体231 (500mg, 1.95mmol) およびトリエチル  
5 ルアミン (0.33ml, 2.33mmol, 1.2mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (195mg, 2.15mmol, 1.1mol eq.) を加え、室温にて30分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロ  
10 ロホルム] にて精製後、無色オイル232 (602.8mg, 99.4%) を得た。

MS  $m/z$ : 311,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.43 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.56 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5.73 (1H, dd,  $J=2.2, 10.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.48 (1H, dd,  $J=2.2, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.62 (1H, dd,  $J=10.2, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.85 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.88 (3H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.08 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.19 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H)。  
20

共役ケトン体232 (450mg, 1.45mmol) と (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミン (297mg, 1.74mmol, 1.2mol eq.) をクロロホルム - メタノール (4 : 1) に溶解し、室温にて2週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-2270 (366.9mg, 52.5%) を得た。続いて、得られたK-2270 (244.5mg, 0.51mmol) を10% - 塩酸 - メタノール溶液に溶解させ、10分間撹拌し、そのまま減圧下にて濃縮した。さらに生じた結晶をエタノール - 水で再結晶し無色結晶、K-2270塩酸塩 (150.7mg, 57.3%) を得  
25

た。

MS  $m/z$  : 482,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.58 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.63–2.75 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.86–2.98 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.32 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.48 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.55 (1H, d,  $J=14.5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.75 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 6.83 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.86 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.03 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.14 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.46–7.53 (3H, m, Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.76 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.88 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.15 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H) ;

(実施例110) K-2272 (N1-(3,4-ジクロロベンジル)-N1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-3-[[[1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]プロパンアミド)の合成

3,4-ジクロロベンジルアミン (0.379 ml, 2.84 mmol) と 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (503.6 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.) をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$  (410.2 mg, 3.41 mmol, 1.2 mol eq.) と AcOH (3滴) を加え、室温にて0.5時間撹拌した。反応終了後、反応液に、水素化ホウ素ナトリウム (134 mg, 3.55 mmol, 1.25 mol eq.) を加え、室温にて10分撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル (9 : 1–4 : 1)] にて精製後、無色オイル 233 (777.3 mg, 78.2%) を得た。

MS  $m/z$  : 350,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 3.76 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.18 (1H, dd,  $J=2.0, 8.5\text{ Hz}$ ,

Ar-H), 7.18 (2H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.36 (2H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.39 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.46 (1H, d, J=2.0 Hz, Ar-H).

ジベンジルアミン体233 (500 mg, 1.43 mmol) およびトリエチルアミン (0.238 ml, 1.71 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (142 mg, 1.57 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル234 (454.6 mg, 78.7%) を得た。

MS m/z : 404, <sup>1</sup>H-NMR δ : 4.50 (2H, d, J=19.0 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.61 (2H, d, J=21.7 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.80 (1H, dd, J=1.7, 9.5 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6.53 (1H, d, J=1.7, 16.6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 6.58 (1H, d, J=9.5, 16.6 Hz, CH=CH<sub>2</sub>), 7.16-7.22 (5H, m, Ar-H), 7.32 (1H, s, Ar-H), 7.41 (1H, d, J=8.3 Hz, Ar-H).

共役ケトン体234 (350 mg, 0.87 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (178 mg, 1.04 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-2272 (360.7 mg, 72.4%) を得た。続いて、得られたK-2272 (250 mg, 0.435 mmol) を10%-塩酸-メタノール溶液に溶解させ、10分間攪拌し、そのまま減圧下にて濃縮した。さらに生じた結晶をエタノール-水で再結晶し無色結晶、K-2272塩酸塩 (230.2 mg, 86.5%) を得た。MS m/z : 575, <sup>1</sup>H-NMR δ : 1.60 (3H, d, J=6.6 Hz,

z,  $\text{CH}_2$ ), 2.60–2.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.88–3.02 (2  
 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.37 (2H, d,  $J=22.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.51  
 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.57 (1H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ,  
 $\text{CH}_2$ ), 4.72–4.82 (1H, m,  $\text{CH}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=$   
 5 8.8 Hz, Ar-H), 7.15 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , Ar-H),  
 7.17 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.19 (1H, d,  $J=$   
 8.8 Hz, Ar-H), 7.22 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H),  
 7.28 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.37 (1H, d,  $J=$   
 8.3 Hz, Ar-H), 7.38 (1H, dd,  $J=8.3, 9.3\text{ Hz}$ , A  
 10 r-H), 7.47–7.55 (3H, m, Ar-H), 7.72 (1H, d,  
 $J=7.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.77 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H),  
 7.88 (1H, dd,  $J=2.0, 7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.14 (1H,  
 d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H).

(実施例 111) K-2283 (N1-(4-クロロベンジル)-N1-[4-  
 15 -(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-3-[[ (1R)-1-(1-ナフチ  
 ル)エチル]アミノ]プロパンアミド) の合成

4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (0.555 ml, 3.88  
 mmol, 1.1 mol eq) と 4-クロロベンジルアミン (0.430 ml,  
 3.53 mmol) をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$  (509.89 mg, 4.  
 20 24 mmol, 1.2 mol eq.) と AcOH (3 滴) を加え、室温にて 1  
 0 分間攪拌した。反応終了後、反応液に、水素化ホウ素ナトリウム (167 mg,  
 4.41 mmol, 1.25 mol eq.) を加え、室温にて 10 分攪拌した。  
 反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をクロロホルムにて抽出した。  
 クロロホルム層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウム  
 25 にて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー  
 [シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル (9 : 1–4 : 1)] にて精製後、無色オ  
 イル 235 (1.092 g, 98.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 315,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 3.77 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.  
 79 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.18 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H),

7. 29 (4H, d,  $J=2.2$  Hz, Ar-H), 7. 37 (2H, d,  $J=8.9$  Hz, Ar-H).

ジベンジルアミン体235 (500mg, 1.58mmol) およびトリエチルアミン (0.265ml, 1.90mmol, 1.2mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (158mg, 1.74mmol, 1.1mol eq.) を加え、室温にて40分  
5 攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル236 (521.3mg, 89.3%) を  
10 得た。

MS  $m/z$ : 369,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.50 (2H, d,  $J=4.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.61 (2H, d,  $J=8.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.78 (1H, dd,  $J=2.7, 9.5$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.50 (1H, dd,  $J=2.7, 16.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.57 (1H, dd,  $J=9.5, 16.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.15-7.21 (4H, m, Ar-H), 7.27 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.28 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.33 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H).

20 共役ケトン体236 (400mg, 1.08mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (222mg, 1.30mmol, 1.2mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて8日間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-2283 (452.0mg, 77.4%) を得た。続いて、得られたK-2283 (248.9mg, 0.46mmol) を10%-塩酸-メタノール溶液に溶解させ、15  
25 分間攪拌し、そのまま減圧下にて濃縮した。さらに生じた結晶をジエチルエーテルにて洗浄し無色結晶、K-2283塩酸塩 (235.0mg, 88.5%) を得た。

MS  $m/z$ : 540,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.60 (3H, d,  $J=6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 2.62–2.74 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.87–2.99 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.38 (2H, d,  $J=4.9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.55 (2H, t,  $J=8.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.75–4.80 (1H, m, CH), 5 7.04 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.12 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.14 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.22 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.27 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.30 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.45–7.53 (3H, m, Ar-H), 7.72 (1H, d,  $J=7.1$  Hz, Ar-H), 7.77 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.8 10 8 (1H, dd,  $J=2.0, 7.3$  Hz, Ar-H), 8.14 (1H, d,  $J=7.8$  Hz, Ar-H).

(実施例112) K-2289 (N1-(4-クロロベンジル)-N1-(4-メトキシベンジル)-3-([ (1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)プロパンアミド)の合成

4-クロロベンズアルデヒド(564mg, 4.01mmol, 1.1mol eq.)と4-メトキシベンジルアミン(476mg, 3.64mmol)をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$ (525.8mg, 4.37mmol, 1.2mol eq.)とAcOH(5滴)を加え、室温にて40分間撹拌した。反応終了 20 後、反応溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(172mg, 4.55mmol, 1.25mol eq.)を加え、室温にて15分間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル(9:1–4:1)]にて精製後、無色オイル237(711. 25 8mg, 74.8%)を得た。

MS  $m/z$ : 261,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.72 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.86 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.24 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar

-H), 7.28 (4H, d,  $J=2.2$  Hz, Ar-H),

ジベンジルアミン体237 (501.4 mg, 1.92 mmol) およびトリ  
エチルアミン (0.32 ml, 2.30 mmol, 1.2 mol eq.) をク  
コロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (1  
91 mg, 2.11 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分  
5 攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロ  
ロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒  
を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ク  
コロホルム] にて精製後、無色オイル238 (557.2 mg, 91.9%) を  
10 得た。

MS  $m/z$ : 315,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.80 (3H, d,  $J=5.4$  Hz,  $\text{OCH}_3$ ), 4.44 (2H, d,  $J=8.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.57 (2  
H, d,  $J=4.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.75 (1H, dd,  $J=1.7, 10.3$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.48 (1H, dd,  $J=1.7, 16.6$  Hz,  
15  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.64 (1H, dd,  $J=10.3, 16.6$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 6.88 (1H,  
d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.07 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.08 (1H, d,  $J=6.3$  Hz, Ar-H), 7.17 (1H,  
d,  $J=8.8$  Hz, Ar-H), 7.19 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H),  
20 -H), 7.28 (1H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.32 (2H,  
d,  $J=7.8$  Hz, Ar-H)。

共役ケトン体238 (414 mg, 1.31 mmol) と (R) - (+) - 1  
- (1-ナフチル) エチルアミン (270 mg, 1.57 mmol, 1.2 mol  
eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて12日  
25 間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマト  
グラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-2289  
(441.8 mg, 69.3%) を得た。続いて、得られたK-2289 (26  
9.4 mg, 0.55 mmol) を10%-塩酸-メタノール溶液に溶解させ1  
0分間攪拌し、そのまま減圧下にて濃縮した。さらに生じた結晶をエタノール-

水で再結晶し無色結晶、K-2289塩酸塩(270.1mg, 93.2%)を得た。

MS  $m/z$ : 486,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.56 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.57-2.70 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.84-2.95 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (3H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 4.33 (2H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.52 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.70-4.74 (1H, m,  $\text{CH}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.85 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.02 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.03 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.12 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.13 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.27 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.29 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.46-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.71 (1H, dd,  $J=3.4, 6.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.75 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.87 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.15 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , Ar-H)。

(実施例113) K-2290(N1-(4-メトキシベンジル)-N1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-[[ (1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]プロパンアミド)の合成

4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(1.269g, 7.29mmol)と4-メトキシベンジルアミン(1g, 7.29mmol, 1.0mol eq.)をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$ (1.0530g, 8.75mmol, 1.2mol eq.)とAcOH(10滴)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(34.7mg, 9.11mmol, 1.25mol eq.)を加え、室温にて12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残査を酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、クロロホルム]にて精製後、無色オイル239(1.



40 g、65.0%)を得た。

MS  $m/z$ : 295,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.73 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6.87 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.24 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.45 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.57 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.59 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H).

ジベンジルアミン体239 (1.30 g, 4.40 mmol) およびトリエチルアミン (0.74 ml, 5.28 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (438.3 mg, 4.84 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル240 (974.7 mg, 63.5%) を得た。

MS  $m/z$ : 349,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.80 (3H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 4.53 (2H, d,  $J=52.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.61 (2H, d,  $J=45.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 5.77 (1H, dd,  $J=2.0, 10.5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.49 (1H, dd,  $J=2.0, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.65 (1H, dd,  $J=10.5, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.89 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.07 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.17 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.27 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.35 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.56 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.61 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ , Ar-H).

共役ケトン体240 (974.7 mg, 2.50 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (513.9 mg, 3.00 mmol, 1.

2 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4 : 1) に溶解し、室温にて 1 週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル K-2290 (1.005 g, 77.2%) を得た。

- 5 MS  $m/z$  : 520,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.51 (3H, dd,  $J=3.0$ , 6.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.55 (1H, t,  $J=6.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.67 (1H, t,  $J=6.1$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.82-2.98 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (3H, d,  $J=4.6$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.39 (2H, d,  $J=28.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.57 (2H, d,  $J=30.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),  
 10 4.64-4.70 (1H, m, CH), 6.83 (1H, d,  $J=8.8$  Hz, Ar-H), 6.86 (1H, d,  $J=8.8$  Hz, Ar-H), 7.03 (1H, d,  $J=8.8$  Hz, Ar-H), 7.12 (1H, d,  $J=8.6$  Hz, Ar-H), 7.21 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.30 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.43-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.54 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.57 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.68 (1H, t,  $J=7.6$  Hz, Ar-H), 7.73 (1H, dd,  $J=3.7$ , 8.1 Hz, Ar-H), 7.86 (1H, dd,  $J=2.4$ , 7.3 Hz, Ar-H), 8.17 (1H, d,  $J=7.6$  Hz, Ar-H) ;

- 20 (実施例 114) K-2291 (N1-(4-クロロベンジル)-N1-(2-ナフチルメチル)-3-([ (1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)プロパンアミド) の合成

- 2-ナフトアルデヒド (500 mg, 3.20 mmol) と 4-クロロベンジルアミン (0.389 ml, 3.20 mmol, 1.0 mol eq.) にチタニウムテトライソプロポキサイド (1.70 ml, 5.76 mmol, 1.8 mol eq.) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をエタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (485 mg, 12.82 mmol, 4.0 mol eq.) を加え、室温にて 29 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣に酢酸エチル、水を注加し、セライト濾過した。

残渣を酢酸エチルにて洗浄し、濾液と洗液を合わせて酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイル241 (767.4 mg, 85.2%) を得た。

MS  $m/z$ : 281,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.80 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.95 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.26 (2H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.31 (2H, d,  $J=12.0\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.42-7.49 (3H, m, Ar-H), 7.75 (1H, s, Ar-H), 7.81 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.82 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.83 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H)。

ジベンジルアミン体241 (506.7 mg, 1.80 mmol) およびトリエチルアミン (0.301 ml, 2.16 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (179 mg, 1.98 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイル242 (652.4 mg, 100%) を得た。

MS  $m/z$ : 335,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 4.58 (2H, d,  $J=65.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.74 (2H, d,  $J=52.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 5.76 (1H, dd,  $J=2.0, 10.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.53 (1H, dd,  $J=2.0, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.54 (1H, dd,  $J=10.2, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.10 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.21-7.35 (4H, m, Ar-H), 7.47-7.62 (3H, m, Ar-H), 7.79-7.86 (3H, m, Ar-H)。

共役ケトン体242 (500 mg, 1.49 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (307 mg, 1.79 mmol, 1.2 mol eq.)

1 eq.) をクロロホルム-メタノール (4 : 1) に溶解し、室温にて13日間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル K-2291 (521.1 mg, 69.0%) を得た。続いて、得られた K-2291 (394.1 mg, 0.78 mmol) を 10%-塩酸-メタノール溶液に溶解させ、15分間攪拌し、そのまま減圧下にて濃縮した。さらに生じた結晶をエタノール-水で再結晶し無色結晶、K-2291 塩酸塩 (358.7 mg, 85.1%) を得た。

MS  $m/z$  : 506,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.56 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.61-2.76 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.88-3.01 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.38 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.55 (1H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.62 (1H, d,  $J=3.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.75 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.70-4.76 (1H, m,  $\text{CH}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.16 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.28 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.30 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.44-7.58 (6H, m, Ar-H), 7.69-7.89 (7H, m, Ar-H), 8.10-8.17 (1H, m, Ar-H)。

(実施例 115) K-2294 (N1-(3,4-ジクロロベンジル)-N1-(4-メチルベンジル)-3-[[ (1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]プロパンアミド) の合成

3,4-ジクロロベンズアルデヒド (1.444 g, 8.25 mmol) と 4-メチルベンジルアミン (1 g, 8.25 mmol, 1.0 mol eq.) をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$  (1.1920 g, 9.90 mmol, 1.2 mol eq.) と AcOH (10 滴) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (390.2 mg, 10.30 mmol, 1.25 mol eq.) を加え、室温にて12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫

酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 243 (1.5942 g, 69.2%) を得た。

MS  $m/z$ : 280,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.73 (4H, s,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 7.14 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.16 (1H, dd,  $J=2.0, 8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.19 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.37 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.43 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ , Ar-H)。

ジベンジルアミン体 243 (1.4942 g, 5.35 mmol) およびトリエチルアミン (0.89 ml, 6.42 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (532.6 mg, 5.88 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて 30 分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 244 (1.6587 g, 92.9%) を得た。

MS  $m/z$ : 334,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.34 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 4.46 (2H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.58 (2H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 5.76 (1H, dd,  $J=2.0, 10.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.48 (1H, dd,  $J=2.0, 16.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.63 (1H, dd,  $J=10.2, 16.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.04 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.09 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.17 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.31 (1H, s, Ar-H), 7.37 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H)。

共役ケトン体 244 (1.5587 g, 4.67 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (959.6 mg, 5.60 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて

1週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイルK-2294 (2.1115 g, 89.3%)を得た。

MS  $m/z$ : 505,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.50 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.52 (1H, dt,  $J=3.4, 9.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.63 (1H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.74-2.96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.35 (2H, d,  $J=22.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.53 (2H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.62-4.68 (1H, m, CH), 6.99 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.04 (1H, dd,  $J=2.0, 8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.09 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.12 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.14 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.26 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.34 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.43-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.68 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.72 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.85 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.17 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ , Ar-H)。

(実施例116) K-2299 (N1-(4-メチルベンジル)-N1-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-3-[[1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]プロパンアミド)の合成

4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.4369 g, 8.25 mmol) と 4-メチルベンジルアミン (1 g, 8.25 mmol, 1.0 mol eq.) をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$  (1.1920 g, 9.90 mmol, 1.2 mol eq.) と  $\text{AcOH}$  (10滴) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をメタノールに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (390.2 mg, 10.32 mmol, 1.25 mol eq.) を加え、室温にて12時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣を酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロ

マトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 245 (1.6877 g, 73.2%) を得た。

MS  $m/z$ : 279,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.76 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.85 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.14 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.21 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.46 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.57 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H)。

ジベンジルアミン体 245 (1.5877 g, 5.68 mmol) およびトリエチルアミン (0.95 ml, 6.82 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (565.96 mg, 6.25 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル 246 (1.5568 g, 82.0%) を得た。

MS  $m/z$ : 333,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.34 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 4.52 (2H, d,  $J=26.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.65 (2H, d,  $J=22.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 5.76 (1H, dd,  $J=1.7, 10.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.49 (1H, dd,  $J=1.7, 16.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.64 (1H, dd,  $J=10.2, 16.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.05 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.17 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.35 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.56 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H)。

共役ケトン体 246 (1.4568 g, 4.36 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミン (896.8 mg, 5.24 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム - メタノール (4 : 1) に溶解し、室温にて 1 週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル K-22

99 (884.4 mg, 40.1%) を得た。

MS  $m/z$ : 504,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.51 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.33 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.53 (1H, d t,  $J=6.1, 19.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.66 (1H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.77-2.97 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.40 (2H, d,  $J=19.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.59 (2H, d,  $J=24.9\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.65-4.69 (1H, m, CH), 7.00 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.08 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.12 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.14 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.20 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.30 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.43-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.53 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.57 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.68 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.73 (1H, dd,  $J=3.2, 8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.86 (1H, dd,  $J=2.2, 7.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.17 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , Ar-H)。

(実施例117) K-2300 (N1, N1-ジ(4-メチルベンジル)-3-[[ (1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]プロパンアミド) の合成

4-トルアルデヒド (500 mg, 3.56 mmol) と 4-メチルベンジルアミン (503.6 mg, 3.56 mmol, 1.0 mol eq.) をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$  (514.2 mg, 4.27 mmol, 1.2 mol eq.) と AcOH (3 滴) を加え、室温にて 50 分間攪拌した。反応終了後、反応溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (168.3 mg, 4.45 mmol, 1.25 mol eq.) を加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン:酢酸エチル (9:1-4:1)] にて精製後、無色オイル 247 (819.



4 mg、88.2%)を得た。

MS  $m/z$ : 225,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.33 (6H, s,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 3.75 (4H, s,  $\text{CH}_2 \times 2$ ), 7.13 (4H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.22 (4H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H)。

- 5 ジベンジルアミン体247 (500 mg, 2.22 mmol) およびトリエチルアミン (0.372 ml, 2.67 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (21 mg, 2.44 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて30分
- 10 攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイル248 (534.5 mg、86.3%) を得た。

- MS  $m/z$ : 279,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 4.45 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.60 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 5.71 (1H, dd,  $J=2.2, 10.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.47 (1H, dd,  $J=2.2, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.60 (1H, dd,  $J=10.2, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.05 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.13-7.17 (6H, m, Ar-H)。

- 20 共役ケトン体248 (400 mg, 1.43 mmol) と (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン (295 mg, 1.72 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて2週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-2300 (372.5 mg, 57.9%) を得た。続いて、得られたK-2300 (253.6 mg, 0.56 mmol) を10%-塩酸-メタノール溶液に溶解させ、15分間攪拌し、そのまま減圧下にて濃縮した。さらに生じた結晶をエタノール-水で再結晶し無色結晶、K-2300塩酸塩 (113.7 mg, 41.4%) を得た。
- 25

MS  $m/z$ : 450,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.57 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.60–2.71 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.85–2.97 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.35 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.52 (1H, d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.59 (1H, d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.74 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.11 (4H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.14 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.45–7.52 (3H, m, Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.75 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.87 (1H, dd,  $J=2.2, 7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.14 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H).

(実施例118) K-2309 (N1-(3,4-ジクロロベンジル)-N1-(4-メトキシベンジル)-3-([(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)プロパンアミド) の合成

3,4-ジクロロベンズアルデヒド (702 mg, 4.01 mmol, 1.1 mol eq.) と 4-メトキシベンジルアミン (0.476 ml, 3.64 mmol) をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$  (525.8 mg, 4.37 mmol, 1.2 mol eq.) と AcOH (5滴) を加え、室温にて30分間撹拌した。反応終了後、反応溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (172 mg, 4.55 mmol, 1.25 mol eq.) を加え、室温にて20分間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル (9:1–4:1)] にて精製後、無色オイル 249 (827.0 mg, 76.8%) を得た。

MS  $m/z$ : 296,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.72 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.74 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.87 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.18 (1H, dd,  $J=2.0, 8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.24 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.3

8 (1H, d;  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7.45 (1H, d,  $J=2.0$  Hz, Ar-H)。

ジベンジルアミン体249 (711.2mg, 2.41mmol) およびトリ  
エチルアミン (0.402ml, 2.89mmol, 1.2mol eq.) を  
5 クロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド  
(240mg, 2.65mmol, 1.1mol eq.) を加え、室温にて4  
5分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。  
クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、  
溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、  
10 クロロホルム] にて精製後、無色オイル250 (837.2mg, 99.3%)  
を得た。

MS  $m/z$ : 350,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.81 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.  
50 (2H, d,  $J=44.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.54 (2H, d,  $J=49.$   
3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.78 (1H, dd,  $J=1.7, 10.2$  Hz,  $\text{CH=}$   
15  $\text{CH}_2$ ), 6.59 (1H, dd,  $J=1.7, 16.6$  Hz,  $\text{CH=CH}_2$ ),  
6.65 (1H, dd,  $J=10.2, 16.6$  Hz,  $\text{CH=CH}_2$ ), 6.8  
9 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H), 7.07 (2H, d,  $J=8.5$   
Hz, Ar-H), 7.09 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H), 7.3  
0 (1H, s, Ar-H), 7.38 (1H, d,  $J=8.3$  Hz, Ar-H)。

20 共役ケトン体250 (692.4mg, 1.98mmol) と (R)-(+)  
-1-(1-ナフチル)エチルアミン (407mg, 2.37mmol, 1.2  
mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて2  
週間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマ  
トグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-230  
25 9 (835.9mg, 81.0%) を得た。続いて、得られたK-2309 (6  
30.1mg, 1.21mmol) を10%-塩酸-メタノール溶液に溶解させ、  
15分間撹拌し、そのまま減圧下にて濃縮した。さらに生じた結晶をエタノール  
-水で再結晶し無色結晶、K-2309塩酸塩 (566.8mg, 84.0%)  
を得た。

MS  $m/z$  : 521,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 1.55 (3H, d,  $J=6.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.55-2.70 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.86-2.97 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (3H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 4.33 (2H, d,  $J=12.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.51 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.68-4.73 (1H, m,  $\text{CH}$ ), 6.85 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.02 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.11 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.26 (1H, s, Ar-H), 7.35 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.45-7.52 (3H, m, Ar-H), 7.70 (1H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.75 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.87 (1H, dd,  $J=2.2, 7.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.16 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ , Ar-H).

(実施例119) K-2310 (N1-(4-メチルベンジル)-N1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-3-[[ (1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ]プロパンアミド) の合成

4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (0.648 ml, 4.54 mmol, 1.1 mol eq.) と 4-メチルベンジルアミン (0.525 ml, 4.13 mmol) をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$  (596.6 mg, 4.96 mmol, 1.2 mol eq.) と AcOH (5滴) を加え、室温にて40分間攪拌した。反応終了後、反応溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (195 mg, 5.16 mmol, 1.25 mol eq.) を加え、室温にて20分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル (9:1-4:1)] にて精製後、無色オイル251 (979.1 mg, 80.4%) を得た。

MS  $m/z$  : 295,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$  : 2.34 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 3.76 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 7.14 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.16 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H).

7. 22 (2H, d,  $J=8.1$  Hz, Ar-H), 7. 36 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H)

ジベンジルアミン体251 (846.8 mg, 2.87 mmol) およびトリ  
エチルアミン (0.480 ml, 3.44 mmol, 1.2 mol eq.) を  
5 クロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド  
(286 mg, 3.16 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて4  
5分攪拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。  
クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、  
溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、  
10 クロロホルム] にて精製後、無色オイル252 (844.5 mg, 84.3%)  
を得た。

MS  $m/z$ : 349,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 2.34 (3H, d,  $J=6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.55 (2H, d,  $J=49.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.56 (2  
H, d,  $J=50.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.75 (1H, dd,  $J=2.2, 1$   
15 0.0 Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.49 (1H, dd,  $J=2.2, 16.8$  Hz,  
 $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.62 (1H, dd,  $J=10.0, 16.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 7.04 (2H, d,  $J=7.8$  Hz, Ar-H), 7.13-  
7.21 (4H, m, Ar-H), 7.28 (2H, d,  $J=8.5$  Hz, Ar-H)。

20 共役ケトン体252 (685.1 mg, 1.96 mmol) と (R) - (+)  
-1-(1-ナフチル) エチルアミン (403 mg, 2.36 mmol, 1.2  
mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1  
2日間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロ  
マトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム] にて精製後、無色オイルK-23  
25 10 (777.8 mg, 76.3%) を得た。続いて、得られたK-2310 (5  
39.0 mg, 1.04 mmol) を10%-塩酸-メタノール溶液に溶解させ、  
15分間攪拌し、そのまま減圧下にて濃縮した。さらに生じた結晶をエタノール  
-水で再結晶し無色結晶、K-2310塩酸塩 (493.0 mg, 85.1%)  
を得た。

MS  $m/z$ : 520,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.52 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.34 (3H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.62 (2H, dt,  $J=5.9, 21.7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.84–2.96 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4.38 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 4.56 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.67 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}$ ), 7.00 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.07–7.18 (4H, m, Ar-H), 7.22 (2H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.44–7.51 (3H, m, Ar-H), 7.68 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.73 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.86 (1H, dd,  $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.16 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H).

(実施例120) K-2311の合成

4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド (0.573 ml, 4.01 mmol, 1.1 mol eq.) と 4-メトキシベンジルアミン (0.476 ml, 3.64 mmol) をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$  (525.8 mg, 4.37 mmol, 1.2 mol eq.) と AcOH (5滴) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (172 mg, 4.55 mmol, 1.25 mol eq.) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、ヘキサン：酢酸エチル (9:1–4:1)] にて精製後、無色オイル 253 (944.0 mg, 83.4%) を得た。

MS  $m/z$ : 311,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.74 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.87 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.17 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.25 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.37 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H).

ジベンジルアミン体 253 (766.5 mg, 2.46 mmol) およびトリエチルアミン (0.411 ml, 2.95 mmol, 1.2 mol eq.) を

クロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド  
 (245 mg, 2.71 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて4  
 5分撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。  
 クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、  
 5 溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー〔シリカゲル、  
 クロロホルム〕にて精製後、無色オイル254 (749.0 mg, 83.4%)  
 を得た。

MS  $m/z$ : 365,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.80 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 4.  
 48 (2H, d,  $J=13.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.60 (2H, d,  $J=12.$   
 10  $4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 5.76 (1H, dd,  $J=2.0, 10.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  
 $\text{CH}_2$ ), 6.49 (1H, dd,  $J=2.0, 16.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ),  
 6.65 (1H, dd,  $J=10.2, 16.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.8  
 4 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.88 (1H, d,  $J=8.5$   
 Hz, Ar-H), 7.07 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.1  
 15 6 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.18 (3H, d,  $J=7.6$   
 Hz, Ar-H), 7.27 (1H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ , Ar-H)。

共役ケトン体254 (612.8 mg, 1.68 mmol) と (R) - (+)  
 -1- (1-ナフチル) エチルアミン (345 mg, 2.01 mmol, 1.2  
 mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて1  
 20 2日間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロ  
 マトグラフィー〔シリカゲル、クロロホルム〕にて精製後、無色オイルK-23  
 11 (668.3 mg, 74.2%) を得た。

MS  $m/z$ : 536,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.53 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.55-2.73 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.84-2.96 (2  
 25 H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (3H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 4.36  
 (2H, d,  $J=10.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.54 (2H, d,  $J=12.9$   
 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.70 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ , CH), 6.82 (1  
 H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  
 Ar-H), 7.02 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.12 (1

H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.13-7.18 (3H, m, Ar-H), 7.22 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.45-7.51 (3H, m, Ar-H), 7.70 (1H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.74 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.86 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.16 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H);

(実施例121) K-2312の合成

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (490 mg, 4.01 mmol, 1.1 mol eq.) と 4-メトキシベンジルアミン (0.476 ml, 3.64 mmol) をメタノールに溶解し、 $\text{MgSO}_4$  (525.8 mg, 4.37 mmol, 1.2 mol eq.) と AcOH (5 滴) を加え、室温にて45分間撹拌した。反応終了後、反応溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (172 mg, 4.55 mmol, 1.25 mol eq.) を加え、室温にて10分間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をクロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、飽和重曹水、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色オイル 255 (858.9 mg, 97.1%) を得た。

MS  $m/z$ : 243,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.69 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.77 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.64 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.86 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.09 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.26 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H);

ジベンジルアミン体 255 (521.4 mg, 2.15 mmol) およびトリエチルアミン (0.359 ml, 2.57 mmol, 1.2 mol eq.) をクロロホルムに溶解し、氷冷下クロロホルムに溶解したアクリロイルクロライド (214 mg, 2.36 mmol, 1.1 mol eq.) を加え、室温にて1時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注加し、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層は、水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、



クロロホルム]にて精製後、無色オイル256 (375.5mg, 58.8%)を得た。

MS  $m/z$ : 297,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 3.80 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 4.44 (2H, d,  $J=16.1\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.56 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 5.76 (1H, dd,  $J=2.2, 10.2\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.48 (1H, ddd,  $J=2.2, 7.1, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.64 (1H, ddd,  $J=3.2, 10.2, 16.6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.83 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.85 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.89 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.98 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.08 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.19 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H)。

共役ケトン体256 (260.2mg, 0.88mmol) と (R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン (180mg, 1.05mmol, 1.2mol eq.) をクロロホルム-メタノール (4:1) に溶解し、室温にて13日間放置した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、得られたオイルをカラムクロマトグラフィー [シリカゲル、クロロホルム-メタノール] にて精製後、無色オイルK-2312 (177.4mg, 43.3%) を得た。

MS  $m/z$ : 468,  $^1\text{H-NMR}$   $\delta$ : 1.61 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.63-2.71 (1H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.81-2.88 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2.95 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.78 (3H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 4.22 (2H, d,  $J=18.3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.27 (2H, d,  $J=30.5\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.81-4.86 (1H, m, CH), 6.72 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.74 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.82 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.83 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.85 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 6.98 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.02 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.

10 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.45–7.54 (3H, m, Ar-H), 7.77 (2H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , Ar-H), 7.88 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H), 8.11 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ , Ar-H).

- 5 (実施例122) K-2280 (N-(5-[(4-メトキシフェニル)チオ]ペンチル)-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン) の合成

4-メトキシチオフェノール753mg (5.37mmol) をアセトニトリル10ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム754mg (5.46mmol), 1,5-ジブロモペンタン0.73ml (5.35mmol) を順次加え、室温  
10 にて3時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、同温度にて炭酸カリウム931mg (6.75mmol), (R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミン0.52ml (3.22mmol) を反応系に添加し、さらに85℃にて12時間攪拌した。反応終了後室温にて放冷し、水を注加しクロロホルム、飽和食塩水にて分液抽出及び、洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=200:1) により精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2280をフリー体にて得た。続いて、得られたK-2280に10%-HCl-MeOHを5ml注加し3分間放置後濃縮した。得られた、薄黄色結晶を桐山濾過し、濾物をジエチルエーテルにて洗浄することにより、白色結晶状のK-2280を塩酸塩として210mg (0.55mmol, y. 20.6%) 得た。

400MHz-NMR 10.49 (1H, bs), 9.98 (1H, bs), 8.24 (1H, d,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.56\text{ Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=8.04\text{ Hz}$ ,  $J=1.48\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.28\text{ Hz}$ ), 7.52–7.68 (3H, m), 7.19–7.23 (2H, m), 6.73–6.77 (2H, m), 5.14–5.24 (1H, m), 3.73 (3H, s), 2.67–2.75 (2H, m), 2.65 (2H, t,  $J=7.20\text{ Hz}$ ), 2.02 (3H, d,  $J=6.84\text{ Hz}$ ), 1.91–1.99 (2H, m), 1.38–1.46 (2H, m),

1. 21-1.35 (2H, m),  $m/z = 379$ .

(実施例123) K-2281 (N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-N-[4-[(2,4,5-トリクロロフェニル)チオ]ブチル]アミン)の合成

5 2,4,5-トリクロロチオフェノール770mg (3.61mmol)をアセトニトリル10mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム560mg (4.05mmol), 1,4-ジブロモブタン0.43ml (3.60mmol)を順次加え、室温にて3時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、同温度にて炭酸カリウム545mg (3.94mmol), (R)-(+)-1-(1-  
10 ナフチル)エチルアミン0.41ml (3.94mmol)を反応系に添加し、さらに85℃にて12時間攪拌した。反応終了後室温にて放冷し、水を注加しクロロホルム、飽和食塩水にて分液抽出及び、洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲル  
15 カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=200:1)により精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2281をフリー体にて得た。続いて、得られたK-2281に10%-HCl-MeOHを10ml注加し5分間放置後濃縮した。得られた、薄黄色結晶を桐山濾過し、濾物をジエチルエーテルにて洗  
20 浄することにより、白色結晶状のK-2281を塩酸塩として280mg (0.59mmol, y. 15.0%)得た。

20 400MHz-NMR 10.64 (1H, bs), 10.07 (1H, bs), 8.26 (1H, dd,  $J=7.3\text{Hz}$ ,  $J=0.7\text{Hz}$ ), 8.01 (1H,  $d=8.3\text{Hz}$ ), 7.90-7.95 (2H, m), 7.52-7.68 (3H, m), 7.36 (1H, s), 7.11 (1H, s), 5.20-5.26 (1H, m), 2.76 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.76-2.82 (2  
25 H, m), 2.87 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.53-1.63 (2H, m),  $m/z = 437, 439$ .

(実施例124) K-2282 (N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-N-[5-[(2,4,5-トリクロロフェニル)チオ])ペンチル]アミン)の合成

2, 4, 5-トリクロロチオフェノール 1.53 g (7.15 mmol) をアセトニトリル 15 ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム 1.083 g (7.84 mmol), 1, 5-ジブロモペンタン 0.98 ml (7.19 mmol) を順次加え、室温にて 2.5 時間攪拌した。TLC にて反応の終了を確認した後、同温度にて炭酸カリウム 1.00 g (7.25 mmol), (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン 0.69 ml (4.27 mmol) を反応系に添加し、さらに 85℃ にて 12 時間攪拌した。反応終了後室温にて放冷し、水を注加しクロロホルム、飽和食塩水にて分液抽出及び、洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 200:1) により精製し、薄黄色シロップ状の化合物 K-2282 をフリー体にて得た。続いて、得られた K-2282 に 10% - HCl - MeOH を 15 ml 注加し 5 分間放置後濃縮した。得られた、薄黄色結晶を桐山濾過し、濾物をジエチルエーテルにて洗浄することにより、白色結晶状の K-2282 を塩酸塩として 283 mg (0.58 mmol, y. 13.5%) 得た。

400 MHz - NMR 10.55 (1H, bs), 10.03 (1H, bs), 8.25 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 - 7.95 (2H, m), 7.54 - 7.68 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.16 (1H, s), 5.17 - 5.26 (1H, m), 2.73 - 2.82 (4H, m), 1.97 - 2.05 (2H, m), 2.05 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.52 - 1.60 (2H, m), 1.31 - 1.45 (2H, m), m/z = 451, 453。

(実施例 125) K-2287 (N - [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] - N - (4 - { [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] チオ} ブチル) アミン) の合成

4-トリフルオロメトキシチオフェノール 908 mg (4.68 mmol) をアセトニトリル 10 ml に溶解させ、室温にて炭酸カリウム 679 mg (4.91 mmol), 1, 4-ジブロモブタン 0.568 ml (4.69 mmol) を順次加え、室温にて 5 時間攪拌した。TLC にて反応の終了を確認した後、同温

度にて炭酸カリウム710mg (5.14mmol), (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン0.53ml (3.28mmol) を反応系に添加し、さらに90℃にて12時間攪拌した。反応終了後室温にて放冷し、水を注加しクロロホルム、飽和食塩水にて分液抽出及び、洗浄を行った。得られた有機層を無  
5 水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=200:1) により精製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2287をフリー体にて得た。続いて、得られたK-2287に10%-HCl-MeOHを10ml注加し5分間放置後濃縮した。得られた、薄黄色結晶を桐山濾過し、濾物をヘキサンにて洗浄することにより、白色結晶状のK-2287を塩酸塩として245mg (0.54mmol, y. 16.5%) 得た。

400MHz-NMR 10.58 (1H, bs), 10.07 (1H, bs), 8.25 (1H, d, J=6.8Hz), 8.00 (1H, d, J=8.5Hz), 7.90-7.96 (2H, m), 7.52-7.67 (3H, m), 7.15-7.19 (3H, m), 7.02-7.04 (2H, m), 5.19-5.24 (1H, m), 2.73-2.76 (4H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 2.06 (3H, d, J=6.8Hz), 1.41-1.59 (2H, m),  
15 m/z=419。

(実施例126) K-2288 (N-[(1R)-1-(1-ナフチル) エチル]-N-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] チオ} ペンチル) アミン) の合成

4-トリフルオロメトキシチオフェノール995mg (5.12mmol) をアセトニトリル10mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム715mg (5.17mmol), 1,5-ジブロモペンタン0.70ml (5.14mmol) を  
25 順次加え、室温にて5時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、同温度にて炭酸カリウム770mg (5.57mmol), (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン0.58ml (3.59mmol) を反応系に添加し、さらに85℃にて12時間攪拌した。反応終了後室温にて放冷し、水を注加しクロロホルム、飽和食塩水にて分液抽出及び、洗浄を行った。得られた有機層を無

水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝200：1）により精  
製し、薄黄色シロップ状の化合物K-2288をフリー体にて得た。続いて、得  
られたK-2288に10%-HCl-MeOHを10ml注加し5分間放置後  
5 濃縮した。得られた、薄黄色結晶を桐山濾過し、濾物をヘキサンにて洗浄するこ  
とにより、白色結晶状のK-2288を塩酸塩として313mg（0.67mm  
ol, y. 18.7%）得た。

400MHz-NMR 10.53（1H, m）, 10.03（1H, bs）,  
8.24-8.26（1H, m）, 7.99（1H, d, J=8.3Hz）, 7.  
10 52-7.67（3H, m）, 7.19-7.23（2H, m）, 7.04-7.  
07（2H, m）, 5.15-5.25（1H, m）, 2.76（2H, t, J  
=7.2Hz）, 2.69-2.78（2H, m）, 2.03（3H, d, J=  
6.8Hz）, 1.92-2.04（2H, m）, 1.49（2H, tt, J=  
7.4Hz, J=7.4Hz）, 1.27-1.38（2H, m）, m/z=4  
15 33。

（実施例127） K-2293（N-〔4-〔（4-クロロフェニル）チオ]  
ブチル〕-N-〔（1R）-1-（1-ナフチル）エチル〕アミン）の合成

4-クロロチオフェノール782mg（5.41mmol）をアセトニトリル  
10mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム850mg（6.15mmol）,  
20 1,4-ジブロモブタン0.65ml（5.44mmol）を順次加え、室温に  
て5時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、同温度にて炭酸カリウ  
ム775mg（5.61mmol）,（R）-（+）-1-（1-ナフチル）エ  
チルアミン0.62ml（3.84mmol）を反応系に添加し、さらに85℃  
にて24時間攪拌した。反応終了後室温にて放冷し、水を注加しクロロホルム、  
25 飽和食塩水にて分液抽出及び、洗浄を行った。得られた有機層を無水硫酸ナトリ  
ウムにて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー（クロロホルム：メタノール＝200：1）により精製し、薄黄色  
シロップ状の化合物K-2293をフリー体にて得た。続いて、得られたK-2  
293に10%-HCl-MeOHを10ml注加し5分間放置後濃縮した。得

られた、薄黄色結晶を桐山濾過し、濾物をジエチルエーテルにて洗浄することにより、白色結晶状のK-2293を塩酸塩として420mg (1.03mmol, y. 26.9%) 得た。

400MHz-NMR 10.58 (1H, bs), 10.05 (1H, bs),  
5 8.25 (1H, d, J=6.8Hz), 7.99 (1H, d, J=8.3Hz),  
7.94 (1H, dd, J=8.0Hz, J=1.2Hz), 7.91 (1H,  
d, J=8.04Hz), 7.52-7.67 (3H, m), 7.12-7.1  
6 (2H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 5.16-5.25 (1H,  
m), 2.70-2.74 (4H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.  
10 05 (3H, d, J=6.6Hz), 1.40-1.57 (2H, m), m/z  
=369,

(実施例128) K-2240 (N-[ (1R) -1- (1-ナフチル) エチ  
ル] -N- (3- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チオ} プロピル)  
アミン) の合成

15 K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを4-トリフルオロメチ  
ルチオフェノールに、かつ1, 4-ジブロモブタンを1, 3-ジブロモプロパン  
に変換し、白色結晶状のK-2240塩酸塩を得た。m/z=389。

(実施例129) K-2263 (N- {4- [ (4-フルオロフェニル) チオ]  
ブチル} -N- [ (1R) -1- (1-ナフチル) エチル] アミン) の合成

20 K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを4-フルオロチオフェ  
ノールに変換し、白色結晶状のK-2263塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10.57 (1H, bs), 10.04 (1H, bs),  
8.24 (1H, d, J=7.3Hz), 7.99 (1H, d, J=8.52H  
z), 7.90-7.96 (2H, m), 7.52-7.67 (3H, m), 7.  
25 15-7.20 (2H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 5.19-5.  
22 (1H, m), 2.67-2.77 (2H, m), 2.69 (2H, t, J  
=7.1Hz), 2.05-2.15 (2H, m), 2.05 (3H, d, J=  
6.8Hz), 1.36-1.54 (2H, m), m/z=353.

(実施例130) K-2269 (N- {4- [ (3-メトキシフェニル) チオ]

ブチル}-N-[ (1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン) の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを3-メトキシチオフェノールに変換し、白色結晶状のK-2269塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10.58 (1H, bs), 10.06 (1H, bs),  
5 8.24-8.26 (1H, m), 7.99 (1H, d, J=8.3Hz), 7.  
88-7.94 (3H, m), 7.53-7.67 (3H, m), 7.08 (1  
H, dd, J=8.3Hz, J=8.3Hz), 6.71-6.74 (2H, m),  
6.64 (1H, ddd, J=8.3Hz, J=2.4Hz, J=1.0Hz),  
5.15-5.25 (1H, m), 2.70-2.79 (2H, m), 2.75  
10 (2H, t, J=7.2Hz), 2.07-2.16 (2H, m), 2.05 (3  
H, d, J=6.8Hz), 1.43-1.60 (2H, m), m/z=365.

(実施例131) K-2271 (N-{ [4-(5-エトキシ-1, 3-ベン  
ゾチアゾール-2-イル) チオ] ブチル}-N-[ (1R)-1-(1-ナフチ  
ル) エチル] アミン) の合成

15 K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、6-エトキシ-2-  
メルカプトベンゾチアゾールに変換し、白色結晶状のK-2271塩酸塩を得た。  
400MHz-NMR 10.56 (1H, bs), 10.04 (1H, bs),  
8.29 (1H, d, J=7.0Hz), 8.02 (1H, d, J=8.5Hz),  
7.87-7.92 (2H, m), 7.52-7.70 (4H, m), 7.13  
20 (1H, d, J=2.2Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.8Hz, J=  
2.2Hz), 5.20-5.28 (1H, m), 4.02 (2H, dd, J=  
13.9Hz, J=7.1Hz), 3.27 (2H, dd, J=7.1Hz, J  
=7.1Hz), 2.20-2.60 (4H, m), 2.12-2.23 (2H,  
m), 2.06 (3H, d, J=6.6Hz), 1.76-1.87 (2H, m),  
25 1.42 (3H, t, J=6.8Hz), m/z=436.

(実施例132) K-2279 (N-{ [5-(3-メトキシフェニル) チオ]  
ペンチル}-N-[ (1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン) の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、3-メトキシチオフ  
エノールにかつ、1, 4-ジブロモブタンを1, 5-ジブロモペンタンに変換し、



白色結晶状のK-2279塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10.51 (1H, bs), 9.99 (1H, bs),  
 8.24 (1H, d, J=7.1Hz), 7.89-7.99 (3H, m), 7.  
 54-7.67 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J=7.9Hz, J=7.  
 5 9Hz), 6.75-6.79 (2H, m), 6.61-6.65 (1H, dd  
 d, J=8.0Hz, J=2.4Hz, J=0.7Hz), 5.14-5.24  
 (1H, m), 3.72 (3H, s), 2.68-2.79 (4H, m), 2.  
 03 (3H, d, J=6.8Hz), 1.93-1.99 (2H, m), 1.4  
 7-1.54 (2H, m), 1.24-1.38 (2H, m), m/z=379,  
 10 (実施例133) K-2284 (N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチ  
 ル]-N-(5-[2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメ  
 チル)フェニル]チオ)ペンチル)アミン)の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、2,3,5,6-テ  
 トラフルオロ-4-トリフルオロメチルチオフェノールに、かつ1,4-ジブロ  
 15 モブタンを1,5-ジブロモペンタンに変換し、白色結晶状のK-2284塩酸  
 塩を得た。

400MHz-NMR 10.54 (1H, bs), 10.43 (1H, bs),  
 8.24 (1H, d, J=6.6Hz), 7.99 (1H, d, J=8.3Hz),  
 7.90-7.96 (2H, m), 7.55-7.67 (3H, m), 5.15  
 20 -5.25 (1H, bs), 2.91 (2H, t, J=7.2Hz), 2.70  
 -2.80 (2H, m), 2.04 (3H, d, J=6.6Hz), 1.93-  
 2.02 (2H, m), 1.48 (2H, tt, J=7.4Hz, J=7.4H  
 z), 1.26-1.41 (2H, m), m/z=489。

(実施例134) K-2286 (N-[6-[(4-クロロフェニル)チオ]  
 25 ヘキシル]-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン)の合成

K-2293の合成法にて1,4-ジブロモブタンを1,6-ジブロモヘキサ  
 ンに変換し、白色結晶状のK-2286塩酸塩を得た。m/z=397。

(実施例135) K-2292 (N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチ  
 ル]-N-(7-[2,3,5,6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメ

チル) フェニル] チオ] ヘプチル) アミン) の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、2, 3, 5, 6-テ  
トラフルオロ-4-トリフルオロメチルチオフェノールに、かつ1, 4-ジブロ  
モブタンを1, 7-ジブロモヘプタンに変換し、白色結晶状のK-2292塩酸  
5 塩を得た。

400MHz-NMR 10.48 (1H, bs), 9.98 (1H, bs),  
8.26 (1H, d, J=6.8Hz), 8.00 (1H, d, J=8.3Hz),  
7.94 (1H, d, J=7.3Hz), 7.91 (1H, d, J=8.0Hz),  
7.54-7.68 (3H, m), 5.21 (1H, bs), 2.92 (2H,  
10 t, J=7.3Hz), 2.74 (2H, bs), 2.05 (3H, d, J=5.  
1Hz), 1.97 (2H, bs), 1.42-1.50 (2H, m), 1.2  
3-1.38 (2H, m), 1.17 (4H, bs), m/z=517.

(実施例136) K-2295の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、2, 4, 5, -トリ  
15 クロロチオフェノールに、かつ1, 4-ジブロモブタンを1-ブロモ2-クロロ  
エタンに変換し白色結晶状のK-2295塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10.94 (1H, bs), 10.31 (1H, bs),  
8.17 (1H, d, J=6.6Hz), 7.88-7.96 (3H, m), 7.  
55-7.65 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.29 (1H, s),  
20 5.20-5.28 (1H, m), 3.47-3.59 (2H, m), 2.92  
-3.07 (2H, m), 2.03 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=4  
09.

(実施例137) K-2296 (N-[5-[(2, 5-ジクロロフェニル)  
チオ]ペンチル]-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン) の  
25 合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、2, 5-ジクロロチ  
オフェノールに、かつ1, 4-ジブロモブタンを1, 5-ジブロモペンタンに変  
換し白色結晶状のK-2296塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10.63 (1H, bs), 10.08 (1H, bs),

8. 26 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 8. 01 (1H, d,  $=8.5\text{ Hz}$ ),  
 7. 90-7. 94 (2H, m), 7. 52-7. 68 (3H, m), 7. 18  
 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6. 98-7. 02 (2H, m), 5. 18-  
 5. 28 (1H, m), 2. 75-2. 84 (2H, m), 2. 77 (2H, t,  
 5  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2. 12-2. 20 (2H, m), 2. 07 (3H, d,  $J$   
 $=6.6\text{ Hz}$ ), 1. 56-1. 67 (4H, m),  $m/z=417$ ;

(実施例138) K-2297 (N-[ (1R) -1-(1-ナフチル) エチ  
 ル] -N-(4-[ (2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメ  
 チル) フェニル] チオ) ブチル) アミン) の合成

10 K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、2, 3, 5, 6-テ  
 トラフルオロ-4-トリフルオロメチルチオフェノールに変換し、白色結晶状の  
 K-2297塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10. 59 (1H, bs), 10. 08 (1H, b),  
 8. 23 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8. 00 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ),  
 15 7. 94 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7. 55-7. 6  
 7 (3H, m), 5. 18-5. 23 (1H, m), 2. 89 (2H, t,  $J=$   
 $7.3\text{ Hz}$ ), 2. 70-2. 82 (2H, m), 2. 04-2. 13 (2H,  
 m), 2. 05 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1. 47-1. 60 (2H, m),  
 $m/z=475$ ;

20 (実施例139) K-2298 (N-[4-[ (2, 5-ジクロロフェニル)  
 チオ] ブチル] -N-[ (1R) -1-(1-ナフチル) エチル] アミン) の合  
 成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、2, 5-ジクロロチ  
 オフェノールに、変換し白色結晶状のK-2298塩酸塩を得た。

25 400MHz-NMR 10. 64 (1H, bs), 10. 09 (1H, bs),  
 8. 26 (1H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 8. 01 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ),  
 7. 89-7. 94 (2H, m), 7. 52-7. 68 (3H, m), 7. 18  
 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7. 01 (1H, dd,  $J=6.6\text{ Hz}$ ,  $J=$   
 $2.4\text{ Hz}$ ), 5. 18-5. 28 (1H, m), 2. 73-2. 85 (2H,

m), 2.76 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.16 (2H, tt, J=7.2 Hz, J=7.2 Hz), 2.07 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.52-1.68 (2H, m), m/z=403.

(実施例140) K-2301 (N-[ (1R) -1-(1-ナフチル) エチル]-N-(6-[ [4-(トリフルオロメトキシ) フェニル] チオ] ヘキシル) アミン) の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、4-トリフルオロメトキシチオフェノールに、かつ1,4-ジブロモブタンを1,6-ジブromoヘキサンに変換し白色結晶状のK-2301塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10.53 (1H, bs), 10.00 (1H, bs), 8.27 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.89-7.95 (2H, m), 7.52-7.68 (3H, m), 7.21-7.24 (2H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 5.21 (1H, bs), 2.70-2.78 (2H, m), 2.76 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.06 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.92-2.02 (2H, m), 1.46-1.54 (2H, m), 1.17-1.35 (4H, m), m/z=447.

(実施例141) K-2302 (N-[4-[ (2,4-ジメチルフェニル) チオ] ブチル]-N-[ (1R) -1-(1-ナフチル) エチル] アミン) の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、2,4-ジメチルチオフェノールに変換し白色結晶状のK-2302塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10.60 (1H, bs), 10.05 (1H, bs), 8.25 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.93 (1H, d, J=7.84 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.51-7.66 (3H, m), 7.00 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.90 (1H, s), 6.83 (1H, d, J=7.8 Hz), 5.15-5.24 (1H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 2.66 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.22 (6H, s), 2.07-2.13 (2H, m), 2.

0.5 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.40–1.55 (2H, m),  $m/z=363$ .

(実施例142) K-2303 (N-{5-[(2,4-ジメチルフェニル)チオ]ペンチル}-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン) の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、2,4-ジメチルチオフェノールに、かつ1,4-ジブロモブタンを1,5-ジブロモヘキサンに変換し、白色結晶状のK-2303塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10.51 (1H, bs), 10.00 (1H, bs),  
8.25 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.98 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ),  
7.94 (1H, dd,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.90 (1H,  
d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.53–7.67 (3H, m), 7.05 (1H, d,  
 $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ),  
5.14–5.23 (1H, m), 2.67–2.78 (2H, m), 2.  
67 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.24 (3H, s), 2.21 (3H,  
s), 2.02 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.92–2.01 (2H, m),  
1.43–1.51 (2H, m), 1.27–1.34 (2H, m),  $m/z=377$ .

(実施例143) K-2304 (N-{4-[(4-メチルフェニル)チオ]ブチル}-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン) の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、4-メチルチオフェノールに変換し白色結晶状のK-2304塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10.55 (1H, bs), 10.03 (1H, bs),  
8.25 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ),  
7.93–7.95 (1H, m), 7.89 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.  
06–7.86 (5H, m), 6.96–6.99 (2H, m), 5.18–5.  
22 (1H, m), 2.68–2.77 (2H, m), 2.69 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ),  
2.25 (3H, s), 2.04–2.14 (2H, m), 2.  
04 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 1.37–1.55 (2H, m),  $m/z$

= 349.

(実施例144) K-2305 (N-[5-[(4-メチルフェニル)チオ]ペンチル]-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン)の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、4-メチルチオフェノールに、かつ1,4-ジブロモブタンを1,5-ジブロモペンタンに変換し、  
5 白色結晶状のK-2305塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10.50 (1H, bs), 9.99 (1H, bs),  
8.25 (1H, d, J=7.1Hz), 7.98 (1H, d, J=8.3Hz),  
7.94 (1H, dd, J=7.8Hz, J=1.2Hz), 7.89 (1H,  
10 d, J=8.3Hz), 7.52-7.66 (3H, m), 7.11-7.13  
(2H, m), 6.98-7.00 (2H, m), 5.18 (1H, bs), 2.  
68-2.73 (2H, m), 2.71 (2H, t, J=7.2Hz), 2.2  
4 (3H, s), 2.02 (3H, d, J=6.6Hz), 1.91-1.99  
(2H, m), 1.42-1.50 (2H, m), 1.26-1.34 (2H,  
15 m), m/z = 363.

(実施例145) K-2275の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、3-トリフルオロメチルチオフェノールに、かつ1,4-ジブロモブタンを1-ブロモ-2-クロロエタンに変換し、白色結晶状のK-2275塩酸塩を得た。

20 400MHz-NMR 10.88 (1H, bs), 10.25 (1H, bs),  
8.16 (1H, d, J=6.6Hz), 7.87-7.95 (3H, m), 7.  
52-7.65 (3H, m), 7.40 (1H, bs), 7.31-7.34 (2  
H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 5.18-5.28 (1H, m),  
3.53 (2H, t, J=7.7Hz), 2.91-3.06 (2H, m), 2.  
25 01 (3H, d, J=6.84Hz), m/z = 375.

(実施例146) K-2314の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、4-メトキシチオフェノールに変換し白色結晶状のK-2314塩酸塩を得た。

400MHz-NMR 10.55 (1H, bs), 10.03 (1H, bs),

8.25 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.99 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ),  
7.89–7.95 (2H, m), 7.52–7.68 (3H, m), 7.15  
–7.18 (2H, m), 6.71–6.75 (2H, m), 5.18–5.2  
2 (1H, m), 3.74 (3H, s), 2.67–2.76 (2H, m), 2.  
5 64 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.03–2.15 (2H, m), 2.0  
5 (2H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.32–1.50 (2H, m),  $m/z=$   
365.

(実施例147) K-2008の合成

K-2293の合成法にて4-クロロチオフェノールを、3-トリフルオロメ  
10 チルチオフェノールに、かつ1, 4-ジブロモブタンを1-ブロモ-2-クロロ  
エタン, (R) – (+) – 1 – (1-ナフチル) エチルアミンを (R) – (+)  
– 3-メトキシ- $\alpha$ -メチルベンジルアミンに変換し、白色結晶状のK-200  
8を得た。  $m/z=355$ 。

(実施例148) S-1の合成

15 2, 5-ジメチルチオフェノール580mg (4.20mmol) をアセトニ  
トリル6mlに溶解させ、室温にて炭酸カリウム785mg (5.68mmol),  
1-ブロモ-2-クロロエタン0.35ml (4.21mmol) を順次加え、  
室温にて2.5時間攪拌した。TLCにて反応の終了を確認した後、同温度にて  
炭酸カリウム730mg (5.28mmol), (R) – (+) – 3-メトキシ  
20 – $\alpha$ -ベンジルメチルアミン500mg (3.30mmol) を反応系に添加し、  
さらに90℃にて24時間攪拌した。反応終了後室温にて放冷し、水を注加しク  
ロロホルム、飽和食塩水にて分液抽出及び、洗浄を行った、得られた有機層を無  
水硫酸ナトリウムにて乾燥させ、減圧下にて濃縮後、残った有機物をシリカゲル  
25 カラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=200:1) により精  
製し、薄黄色シロップ状の化合物S-1 (332mg, 1.05mmol, y.  
3.1.8%) を得た。

500MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.30 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.2  
1 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.06 (1H, s),  
6.86–6.90 (3H, m), 6.75–6.78 (1H, m), 3.80

(3H, s), 3.74 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.95–3.03 (2H, m), 2.68–2.77 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.34 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=315$ .

(実施例149) S-2の合成

- 5 S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1, 3-ジプロモプロパンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-2を合成した。

500MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.22 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.06 (1H, s), 7.02 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 6.86–6.88 (3H, m), 6.76–6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.85–2.96 (2H, m), 2.53–2.66 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.74–1.82 (2H, m), 1.33 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=329$ .

(実施例150) S-3の合成

- 15 S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1, 4-ジプロモブタンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-3を合成した。

500MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.22 (1H, dd,  $J=8.3$  Hz,  $J=8.3$  Hz), 7.04 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.85–6.89 (3H, m), 6.75–6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.8$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.42–2.55 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.56–1.70 (4H, m), 1.33 (3H, d,  $J=6.8$  Hz),  $m/z=343$ .

(実施例151) S-4の合成

- 25 S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1, 5-ジプロモペンタンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-4を合成した。

500MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd,  $J=8.3$  Hz,  $J=8.3$  Hz), 7.05 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 6.87–6.88 (3H, m), 6.76–6.78 (1H, m), 3.81 (3



H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.85 (1H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.40–2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.61–1.67 (2H, m), 1.42–1.51 (4H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=357$ .

5 (実施例152) S-5の合成

S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1,6-ジブロモヘキサンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-5を合成した。

500MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.23 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.86–6.89 (3H, m), 6.76–6.78 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.85 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.39–2.52 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.61–1.67 (2H, m), 1.39–1.50 (4H), 1.34 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.29–1.34 (2H, m),  
10  
15  $m/z=371$ .

(実施例153) S-6の合成

S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1,7-ジブロモヘプタンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-6を合成した。

500MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.22 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.05 (1H, s), 7.03 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 6.80–6.86 (3H, m), 6.75–6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.85 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 2.38–2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.60–1.66 (2H, m), 1.37–1.48 (4H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 1.27–1.30 (4H, m),  
20  
25  $m/z=385$ .

(実施例154) S-7の合成

S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1,8-ジブロモオクタンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-7を合成した。

500MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.3Hz, J=8.3Hz), 7.06 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.0Hz), 6.87-6.89 (3H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5Hz), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 2.39-2.51 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.61-1.67 (2H, m), 1.38-1.47 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), 1.23-1.31 (6H, m), m/z=399.

(実施例155) S-8の合成

10 S-1の合成法にて用いた(R)-(+)-3-メトキシ-α-ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-8を合成した。

500MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.8Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.64 (1H, d, J=7.1Hz), 7.42-7.51 (3H, m), 7.05 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=8.0Hz), 6.88 (1H, d, J=7.8Hz), 4.63 (1H, q, J=6.6Hz), 3.05 (2H, t, J=6.6Hz), 2.77-2.87 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.49 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=335.

(実施例156) S-9の合成

25 S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1,3-ジブロモプロパンに、かつ(R)-(+)-3-メトキシ-α-ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-9を合成した。

500MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.18 (1H, d, J=8.3Hz), 7.83-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.64 (1H, d, J=6.8Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.25 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.02 (1H, d, J=7.7Hz), 6.

8.7 (1H, d,  $J=7.7$  Hz), 4.62 (1H, q,  $J=6.6$  Hz),  
2.87–3.00 (2H, m), 2.64–2.77 (2H, m), 2.28  
(3H, s), 2.27 (3H, s), 1.81–1.88 (2H, m), 1.  
49 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=349$ .

5 (実施例157) S-10の合成

S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1,4-ジプロ  
モブタンに、かつ(R) – (+) – 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、  
(R) – (+) – 1-(1-ナフチル)エチルアミンに変換し、ほぼ同様な方法  
にてS-10を合成した。

10 500MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.8  
5–7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.66  
(1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.03 (1H, s), 7.01 (1H, d,  
 $J=7.8$  Hz), 6.86–6.89 (1H, m), 4.64 (1H, q,  $J$   
=6.2 Hz), 2.85 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.55–2.65  
15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.65–1.  
70 (4H, m), 1.50 (3H, d,  $J=6.2$  Hz),  $m/z=363$ .

(実施例158) S-11の合成

S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1,5-ジプロ  
モペンタンに、かつ(R) – (+) – 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミン  
20 を、(R) – (+) – 1-(1-ナフチル)エチルアミンに変換し、ほぼ同様な  
方法にてS-11を合成した。

500MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.45 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 8.1  
7 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.85–7.88 (1H, m), 7.74  
(2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.  
25 42–7.52 (3H, m), 7.01–7.04 (2H, m), 6.87 (1  
H, q,  $J=7.6$  Hz), 4.62 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.85  
(2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.51–2.63 (2H, m), 3.00 (3  
H, s), 2.29 (3H, s), 1.61–1.68 (2H, m), 1.44  
–1.57 (4H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=3$

77。

(実施例159) S-12の合成

S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1,6-ジブロ  
モヘキサンに、かつ(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミン  
5 を、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンに変換し、ほぼ同様な  
方法にてS-12を合成した。

500MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.7  
3 (1H, d, J=8.0Hz), 7.64 (1H, d, J=7.1Hz), 7.  
40-7.52 (3H, m), 6.06-6.98 (2H, m), 6.87 (1  
10 H, d, J=7.6Hz), 4.62 (1H, q, J=6.6Hz), 2.84  
(2H, t, J=7.3Hz), 2.49-2.63 (2H, m), 2.30 (3  
H, s), 2.29 (3H, s), 1.59-1.67 (2H, m), 1.46  
-1.55 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6Hz), 1.27-  
1.46 (4H, m), m/z=391。

15 (実施例160) S-13の合成

S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1,7-ジブロ  
モヘプタンに、かつ(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミン  
を、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンに変換し、ほぼ同様な  
方法にてS-13を合成した。

20 500MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
5-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.68  
(1H, d, J=7.1Hz), 7.41-7.53 (3H, m), 7.04 (1  
H, s), 7.02 (1H, d, J=7.6Hz), 6.87 (1H, d, J=  
7.6Hz), 4.66 (1H, q, J=6.5Hz), 2.84 (2H, t,  
25 J=7.3Hz), 2.30 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.58-  
1.66 (2H, m), 1.53 (3H, d, J=6.5Hz), 1.34-1.  
44 (2H, m), 1.26-1.30 (4H, m), m/z=405。

(実施例161) S-14の合成

S-1の合成法にて用いた1-ブロモ-2-クロロエタンを、1,8-ジブロ

モオクタンに、かつ (R) - (+) - 3 - メトキシ -  $\alpha$  - ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンに変換し、ほぼ同様な方法にて S - 14 を合成した。m/z = 419,

(実施例 162) S - 15 の合成

5 S - 1 の合成法にて用いた 1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを、1, 10 - ジブ  
ロモデカンに、かつ (R) - (+) - 3 - メトキシ -  $\alpha$  - ベンジルメチルアミン  
を、(R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンに変換し、ほぼ同様な  
方法にて S - 15 を合成した。

400MHz -  $^1\text{H}$ -NMR 8.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.8  
10 3 - 7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65  
(1H, d, J = 6.8 Hz), 7.40 - 7.52 (3H, m), 7.06 (1  
H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.87 (1H, d, J =  
7.6 Hz), 4.63 (1H, q, J = 6.5 Hz), 2.86 (2H, t,  
J = 7.3 Hz), 2.50 - 2.62 (2H, m), 2.31 (3H, s),  
15 2.30 (3H, s), 1.60 - 1.70 (2H, m), 1.49 (3H, d,  
J = 6.5 Hz), 1.20 - 1.50 (14H, m), m/z = 447,

(実施例 163) S - 16 の合成

S - 1 の合成法にて用いた 1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを、1, 12 - ジブ  
ロモドデカンに、かつ (R) - (+) - 3 - メトキシ -  $\alpha$  - ベンジルメチルアミ  
20 ンを、(R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンに変換し、ほぼ同様  
な方法にて S - 16 を合成した。

400MHz -  $^1\text{H}$ -NMR 8.17 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.8  
5 - 7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.65  
(1H, d, J = 7.1 Hz), 7.46 - 7.53 (3H, m), 7.06 (1  
25 H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.87 (1H, d, J =  
7.8 Hz), 4.63 (1H, q, J = 6.6 Hz), 2.87 (2H, t,  
J = 7.4 Hz), 2.50 - 2.63 (2H, m), 2.31 (3H, s),  
2.30 (3H, s), 1.61 - 1.69 (2H, m), 1.15 - 1.55  
(18H, m), 1.50 (3H, d, J = 6.6 Hz), m/z = 475,

## (実施例164) S-17の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4-ジメチルチオフェノールに変換し、ほぼ同様な方法にてS-17を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.21 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 7.14 (1H, d, J=8.0Hz), 6.98 (1H, s), 6.90-6.92 (1H, m), 6.85-6.88 (2H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 2.93-2.97 (2H, m), 2.62-2.74 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=315.

## (実施例165) S-18の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-18を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.22 (1H, dd, J=8.1Hz, J=8.1Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8Hz), 6.98 (1H, s), 6.92-6.95 (1H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6Hz), 2.80-2.93 (2H, m), 2.51-2.65 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.70-1.81 (2H, m), 1.32 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=329.

## (実施例166) S-19の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-19を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.3Hz, J=8.3Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8Hz), 6.98 (1H, s), 6.93-6.95 (1H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J

=6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.40-2.54 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.53-1.66 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=343.  
(実施例167) S-20の合成

- 5 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-20を合成した。

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.95 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.66-6.89 (2H, m), 6.70-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.56-1.64 (2H, m), 1.35-1.50 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=357.

- 15 (実施例168) S-21の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-21を合成した。

20 400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.98 (1H, s), 6.93-6.96 (1H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.81 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.51 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.56-1.64 (2H, m), 1.24-1.50 (6H, m), 1.34 (2H, d, J=6.6 Hz), m/z=371.

- 25 (実施例169) S-22の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4-ジメチ

ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 7-ジブロモヘ  
ブタンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-22を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.  
0Hz), 7.16 (1H, d, J=7.8Hz), 6.99 (1H, s), 6.  
5 93-6.96 (1H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 6.73-6.  
79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6H  
z), 2.81 (2H, t, J=7.4Hz), 2.37-2.51 (2H, m),  
2.34 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.56-1.64 (2H, m),  
1.24-1.46 (8H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), m  
10 /z=385.

(実施例170) S-23の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 4-ジメチ  
ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 8-ジブロモオ  
クタンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-23を合成した。

15 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.3Hz, J=8.  
3Hz), 7.17 (1H, d, J=8.0Hz), 6.99 (1H, s), 6.  
95 (1H, d, J=8.0Hz), 6.87-6.89 (1H, m), 6.7  
5-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=  
6.6Hz), 2.82 (2H, t, J=7.4Hz), 2.38-2.52 (2  
20 H, m), 2.34 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.55-1.64  
(2H, m), 1.20-1.50 (10H, m), 1.34 (3H, d, J=  
6.6Hz), m/z=399.

(実施例171) S-24の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 4-ジメチ  
25 ルチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチル  
アミンを(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、  
ほぼ同様な方法にてS-24を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.16Hz), 7.  
83-7.90 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.0Hz), 7.6



3 (1H, d,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 7.42–7.52 (3H, m), 7.14  
 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, s), 6.87–6.90 (1  
 H, m), 4.61 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.02 (2H, t,  $J=$   
 8.7 Hz), 2.73–2.81 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.  
 5 27 (3H, s), 1.48 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=335$ .

(実施例172) S-25の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4-ジメチ  
 ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモブ  
 ロパン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)  
 10 -(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方  
 法にてS-25を合成した。  $m/z=349$ .

(実施例173) S-26の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4-ジメチ  
 ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘ  
 15 キサン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)  
 -(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方  
 法にてS-26を合成した。

400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.15 (1H, d,  $J=8.31\text{ Hz}$ ), 7.  
 85–7.87 (1H, m), 7.23 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.6  
 20 4 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.  
 98 (1H, s), 6.93–6.95 (1H, m), 4.62 (1H, q,  $J$   
 =6.6 Hz), 2.80 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.48–2.62  
 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.57–1.  
 63 (2H, m), 1.43–1.53 (2H, m), 1.25–1.44 (4  
 25 H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=391$ .

(実施例174) S-27の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4-ジメチ  
 ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘ  
 ブタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)

— (+) — 1 — (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-27を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.87 (1H, d, J=6.0Hz), 7.68-7.78 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.15 (1H, d, J=7.8Hz), 6.98 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.8Hz), 4.69 (1H, q, J=6.6Hz), 2.79 (2H, t, J=7.3Hz), 2.50-2.63 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.14-1.62 (13H, m), m/z=405.

10 (実施例175) S-28の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタン, (R) — (+) — 3-メトキシ-α-ベンジルメチルアミンを、(R) — (+) — 1 — (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-28を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.0Hz), 7.86-7.90 (1H, m), 7.70-7.80 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.16 (1H, d, J=7.8Hz), 6.98 (1H, s), 6.94 (1H, d, J=7.8Hz), 4.72 (1H, q, J=6.4Hz), 2.80 (2H, t, J=7.4Hz), 2.50-2.65 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.17-1.63 (15H, m), m/z=419.

(実施例176) S-29の合成

25 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,6-ジメチルチオフェノールに変換し、ほぼ同様な方法にてS-29を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.21 (1H, dd, J=8.1Hz, J=8.1Hz), 7.05-7.12 (3H, m), 6.83-6.86 (2H, m), 6.73-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.69 (1H, q, J=6.6Hz), 2.72-2.82 (2H, m), 2.57-2.64 (2

H, m), 2.51 (6H, s), 1.32 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=315$ .

(実施例177) S-30の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,6-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-30を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 7.22 (1H, dd,  $J=8.1$  Hz,  $J=8.1$  Hz), 7.05-7.09 (3H, m), 6.84-6.86 (2H, m), 6.74-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.69 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.62-2.70 (2H, m), 2.51-2.60 (2H, m), 2.50 (6H, s), 1.61-1.70 (2H, m), 1.32 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=329$ .

(実施例178) S-31の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,6-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-31を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 7.22 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.04-7.09 (3H, m), 6.85-6.88 (2H, m), 6.77 (1H, ddd,  $J=8.0$  Hz,  $J=2.4$  Hz,  $J=1.0$  Hz), 3.80 (3H, s), 3.70 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 2.51 (6H, s), 2.39-2.48 (2H, m), 1.48-1.58 (4H, m), 1.32 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=343$ .

(実施例179) S-32の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,6-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-32を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 7.23 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 6.86-6.88 (2H, m),

6. 75-6. 79 (1H, m), 3. 81 (3H, s), 3. 71 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2. 61 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2. 52 (6H, s), 2. 38-2. 49 (2H, m), 1. 34-1. 54 (6H, m), 1. 33 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=357$ .

5 (実施例180) S-33の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 6-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 6-ジブロモヘキサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-33を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7. 23 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7. 07-7. 11 (3H, m), 6. 86-6. 88 (2H, m), 6. 75-6. 79 (1H, m), 3. 81 (3H, s), 3. 71 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2. 61 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2. 52 (6H, s), 2. 36-2. 50 (2H, m), 1. 21-1. 54 (8H, m), 1. 33 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=371$

15 (実施例181) S-34の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 6-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 7-ジブロモヘプタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-34を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7. 20-7. 25 (1H, m), 7. 07-7. 09 (3H, m), 6. 86-6. 90 (2H, m), 6. 75-6. 78 (1H, m), 3. 81 (3H, s), 3. 72 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2. 61 (2H, t,  $J=7.32\text{ Hz}$ ), 2. 53 (6H, s), 2. 36-2. 50 (2H, m), 1. 20-1. 54 (10H, m), 1. 34 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=385$ .

25 (実施例182) S-35の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 6-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-35を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7. 20-7. 25 (1H, m), 7. 05-7.

10 (3H, m), 6.88-6.89 (2H, m), 6.76-6.79 (1  
H, m), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.  
61 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.53 (6H, s), 2.37-2.4  
9 (2H, m), 1.20-1.55 (12H, m), 1.35 (3H, d,  $J$   
5  $=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=399$ .

(実施例183) S-36の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,6-ジメチ  
ルチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチル  
アミンを(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、  
10 ほぼ同様な方法にてS-36を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.15 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.8  
3-7.90 (1H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.63  
(1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.43-7.52 (3H, m), 7.04-  
7.12 (3H, m), 4.59 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.77-2.  
15 86 (2H, m), 2.70 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.50 (6H,  
s), 1.47 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=335$ .

(実施例184) S-37の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,6-ジメチ  
ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモブ  
20 ロパン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)  
-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方  
法にてS-37を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.15 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.8  
4-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.62  
25 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.44-7.51 (3H, m), 7.04-  
7.11 (3H, m), 4.58 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.58-2.  
73 (4H, m), 2.50 (6H, s), 1.68-1.75 (2H, m),  
1.47 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=349$ .

(実施例185) S-38の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 6-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 4-ジブロモブタン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-38を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63 (1H, d, J=7.1Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.05-7.11 (3H, m), 4.61 (1H, q, J=6.5Hz), 2.61 (2H, t, J=7.3Hz), 2.50-2.59 (2H, m), 2.50 (6H, s), 1.50-1.64 (4H, m), 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=363。

(実施例186) S-39の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 6-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 5-ジブロモペンタン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-39を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63 (1H, d, J=7.1Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.06-7.08 (3H, m), 4.61 (1H, q, J=6.6Hz), 2.61 (2H, t, J=7.1Hz), 2.50-2.58 (2H, m), 2.51 (6H, s), 1.35-1.55 (6H, m), 1.48 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=377。

(実施例187) S-40の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 6-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 6-ジブロモヘキサン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)

— (+) — 1 — (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-40を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.64  
5 (1H, d, J=5.9Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.05-7.09 (3H, m), 4.62 (1H, q, J=6.5Hz), 2.50-2.62 (4H, m), 2.52 (6H, s), 1.23-1.53 (8H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=391.

(実施例188) S-41の合成

10 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,6-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタン, (R) — (+) — 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) — (+) — 1 — (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-41を合成した。

15 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.64 (1H, d, J=7.1Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.07-7.09 (3H, m), 4.62 (1H, q, J=6.6Hz), 2.50-2.62 (4H, m), 2.52 (6H, s), 1.20-1.53 (10H, m),  
20 1.49 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=405.

(実施例189) S-42の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,6-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタン, (R) — (+) — 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)  
25 — (+) — 1 — (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-42を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.6Hz), 7.86-7.89 (1H, m), 7.74-7.78 (2H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 6.99-7.10 (3H, m), 4.70-4.78 (1

H, m), 2.51-2.62 (4H, m), 2.52 (6H, s), 1.07-1.84 (12H, m), 1.59 (3H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ),  $m/z=419$ .

(実施例190) S-43の合成

5 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,4-ジメチルチオフェノールに変換し、ほぼ同様な方法にてS-43を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.21 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, s), 7.00-7.07 (2H, m), 6.80-6.87 (2H, m), 6.75-6.87 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 10 2.95-2.99 (2H, m), 2.63-2.70 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.33 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=315$ ;

(実施例191) S-44の合成

15 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-44を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.20-7.25 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.01-7.08 (2H, m), 6.84-6.88 (2H, m), 20 6.75-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.70 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.83-2.95 (2H, m), 2.50-2.63 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.72-1.77 (2H, m), 1.32 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ),  $m/z=329$ ;

(実施例192) S-45の合成

25 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-45を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.22 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.11 (1H, s), 7.01-7.07 (2H, m), 6.85



5  
-6.87 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.70 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.84 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.40-2.52 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.54-1.65 (4H, m), 1.32 (3H, d, J=7.0 Hz), m/z=343.

(実施例193) S-46の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-46を合成した。m/z=357.

(実施例194) S-47の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-47を合成した。  
15 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.12 (1H, s), 7.02-7.08 (2H, m), 6.86-6.89 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=7.0 Hz), 2.84 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.50 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.22  
20 (3H, s), 1.56-1.62 (2H, m), 1.24-1.48 (6H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0 Hz), m/z=377.

(実施例195) S-48の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘ  
25 プタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-48を合成した。  
400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.22 (1H, dd, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz), 7.11 (1H, s), 7.01-7.08 (2H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5 Hz), 2.80 (2H, t, J=7.

5 Hz), 2.38-2.50 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.56-1.62 (2H, m), 1.33-1.45 (4H, m), 1.33 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 1.24-1.28 (4H, m),  $m/z=385$ .

5 (実施例196) S-49の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-49を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.21-7.25 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.02-7.08 (2H, m), 6.87-6.89 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 6.87 (1H, s), 6.76-6.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.70-3.74 (1H, m), 2.85 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 2.38-2.50 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.56-1.62 (2H, m), 1.33-1.46 (4H, m), 1.34 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 1.25 (6H, bs),  $m/z=399$ .

(実施例197) S-50の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,4-ジメチルチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-50を合成した。 $m/z=335$

(実施例198) S-51の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-51を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 8.85 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.

6.1 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.43–7.49 (3H, m), 7.11 (1H, s), 6.97–7.07 (2H, m), 4.58 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.85–2.97 (2H, m), 2.61–2.73 (2H, m), 2.22 (6H, s), 1.76–1.82 (2H, m), 1.46 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=349$ .

(実施例199) S-52の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを3, 4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 4-ジブロモブタン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-52を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 8.86 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.44–7.51 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.01–7.07 (2H, m), 4.60 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.84 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.50–2.62 (2H, m), 1.60–1.68 (4H, m), 1.47 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=363$ .

(実施例200) S-53の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを3, 4-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 5-ジブロモペンタン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-53を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 8.17 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.86 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=1.5$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.44–7.51 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.01–7.09 (2H, m), 4.60 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.84 (2H, t,  $J=7.3$  Hz),

2. 50-2. 61 (2H, m), 2. 22 (3H, s), 2. 24 (3H, s),  
1. 57-1. 63 (2H, m), 1. 41-1. 53 (4H, m), 1. 48  
(3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=377$ .

(実施例201) S-54の合成

- 5 S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを3, 4-ジメチ  
ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 6-ジブロモヘ  
キサン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)  
- (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方  
法にてS-54を合成した。  $m/z=391$ .

10 (実施例202) S-55の合成

- S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを3, 4-ジメチ  
ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 7-ジブロモヘ  
プタン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)  
- (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方  
15 法にてS-55を合成した。

- 400MHz- $^1$ H-NMR 8. 18 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 8  
6 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 73 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.  
63 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7. 39-7. 51 (3H, m), 7. 1  
1 (1H, s), 7. 01-7. 07 (2H, m), 4. 60 (1H, q,  $J=$   
20 6. 5 Hz), 2. 83 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2. 49-2. 59 (2  
H, m), 2. 22 (3H, s), 2. 20 (3H, s), 1. 28-1. 62  
(10H, m), 1. 48 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=405$

(実施例203) S-56の合成

- S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを3, 4-ジメチ  
25 ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 8-ジブロモオ  
クタン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)  
- (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方  
法にてS-56を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 8. 18 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7. 8

7 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.45-7.52 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.02-7.08 (2H, m), 4.63 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.84 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.51-2.62 (2  
5 H, m), 2.22 (3H, s), 2.21 (3H, s), 1.56-1.62 (2H, m), 1.50 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.45-1.55 (2H, m), 1.33-1.42 (2H, m), 1.25-1.28 (6H, m),  $m/z=419$ .

(実施例204) S-57の合成

10 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,5-ジメチルチオフェノールに変換し、ほぼ同様な方法にてS-57を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.24 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.96 (2H, s), 6.88-6.91 (2H, m), 6.82 (1H, s), 6.78-6.80 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.  
15 76 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.01-3.06 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 2.28 (6H, s), 1.36 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=315$ .

(実施例205) S-58の合成

20 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,5-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-58を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.22 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.93 (2H, s), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.86-2.98 (2H, m), 2.51-2.65 (2H, m),  
25 2.27 (6H, s), 1.74-1.81 (2H, m), 1.32 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=329$

(実施例206) S-59の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,5-ジメチ

ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 4-ジブロモブタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-59を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.22 (1H, dd, J=7.5Hz, J=7.5Hz), 6.92 (2H, s), 6.86-6.88 (2H, m), 6.75-6.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=7.0Hz), 2.86 (2H, t, J=7.0Hz), 2.39-2.54 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.55-1.68 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0Hz), m/z=343.

(実施例207) S-60の合成

10 S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを3, 5-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 5-ジブロモペンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-60を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.22 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.92 (2H, s), 6.86-6.88 (2H, m), 6.75-6.78 (2H, m), 3.81 (3H, m), 3.71 (1H, q, J=7.0Hz), 2.87 (2H, t, J=7.3Hz), 2.39-2.51 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.58-1.65 (2H, m), 1.40-1.49 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0Hz), m/z=357.

(実施例208) S-61の合成

20 S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを3, 5-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 6-ジブロモヘキサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-61を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.93 (2H, s), 6.86-6.89 (2H, m), 6.76-6.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5Hz), 2.87 (2H, t, J=7.3Hz), 2.39-2.88 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.58-1.65 (2H, m), 1.36-1.49 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=6.5Hz), 1.25-1.31 (2H, m), m/z=371.

## (実施例209) S-62の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,5-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-62を合成した。

5 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.93 (2H, s), 6.86-6.89 (2H, m), 6.75-6.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=7.0Hz), 2.87 (2H, t, J=7.5Hz), 2.38-2.51 (2H, m), 2.72 (6H, s), 1.58-1.64 (2H, m), 1.35-1.47 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=7.0Hz), 1.25-1.30 (4H, m), m/z=385.

## (実施例210) S-63の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,5-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-63を合成した。

15 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.21 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.91 (2H, s), 6.85-6.88 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.74-6.75 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.5Hz), 2.86 (2H, t, J=7.5Hz), 2.37-2.49 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.57-1.63 (2H, m), 1.34-1.43 (4H, m), 1.32 (3H, d, J=6.5Hz), 1.20-1.30 (6H, m), m/z=399.

## (実施例211) S-64の合成

25 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,5-ジメチルチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-64を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.0Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.0Hz), 7.63

(1H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 7.42–7.52 (3H, m), 6.93 (2H, s), 6.79 (1H, s), 4.62 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.05 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.76–2.84 (2H, m), 2.24 (6H, s), 1.48 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=335$ .

5 (実施例212) S-65の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,5-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン, (R)-(+) -3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)-(+) -1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-65を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.18 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 7.45–7.51 (3H, m), 6.93 (2H, s), 6.78 (1H, s), 4.60 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.89–3.01 (2H, m), 2.63–2.75 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.79–1.85 (2H, m), 1.48 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=349$ .

(実施例213) S-66の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3,5-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタン, (R)-(+) -3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)-(+) -1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-66を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.86 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.63 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.44–7.51 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.78 (1H, s), 4.61 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.86–2.88 (2H, m), 2.53–2.64 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.60–1.70 (4H, m), 1.48 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ).



0 Hz),  $m/z = 363$ .

(実施例 214) S-67 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 3, 5-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 5-ジブロモペンタン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-67 を合成した。

400 MHz -  $^1\text{H}$ -NMR 8.85 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.43-7.50 (3H, m), 6.91 (2H, s), 6.77 (1H, s), 4.60 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.49-2.60 (2H, m), 2.25 (6H, s), 1.58-1.64 (2H, m), 1.41-1.53 (4H, m), 1.47 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz),  $m/z = 377$ .

15 (実施例 215) S-68 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 3, 5-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 6-ジブロモヘキサン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-68 を合成した。

400 MHz -  $^1\text{H}$ -NMR 8.18 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.46-7.50 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.77 (1H, s), 4.61 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz), 2.86 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.52-2.61 (2H, m), 2.26 (6H, s), 1.57-1.64 (2H, m), 1.45-1.57 (2H, m), 1.48 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.35-1.44 (2H, m), 1.29-1.36 (2H, m),  $m/z = 391$ .

(実施例 216) S-69 の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを3, 5-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 7-ジブロモヘプタン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-69を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.18 (1H, d, J=8.0Hz), 7.86 (1H, d, J=8.0Hz), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.64 (1H, d, J=7.5Hz), 7.45-7.52 (3H, m), 6.92 (2H, s), 6.78 (1H, s), 4.62 (1H, q, J=7.0Hz), 2.86 (2H, t, J=7.3Hz), 2.51-2.60 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 1.57-1.63 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=7.0Hz), 1.39 (2H, bs), 1.29 (4H, bs), m/z=405.

(実施例217) S-70の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを3, 5-ジメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 8-ジブロモオクタン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-70を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.18 (1H, d, J=8.5Hz), 7.86 (1H, d, J=8.0Hz), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.64 (1H, d, J=7.5Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 6.93 (2H, s), 6.78 (1H, s), 4.62 (1H, q, J=6.5Hz), 2.87 (2H, t, J=7.5Hz), 2.50-2.61 (2H, m), 2.27 (6H, s), 1.58-1.64 (2H, m), 1.47-1.52 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5Hz), 1.35-1.42 (2H, m), 1.24-1.30 (6H, m), m/z=419.

(実施例218) S-71の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを4-ブロモチオ

フェノールに変換し、ほぼ同様な方法にてS-71を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.33-7.37 (2H, m), 7.22 (1  
H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 7.13-7.16 (2H, m),  
6.83-6.87 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.80  
5 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5Hz), 2.99 (2H, t,  
J=6.5Hz), 2.59-2.75 (2H, m), 1.34 (3H, d, J  
=6.5Hz), m/z=365, 367.

(実施例219) S-72の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ブロモチオ  
10 フェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン  
にそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-72を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.37 (2H, d, J=8.8Hz), 7.2  
3 (1H, dd, J=8.1Hz, J=8.1Hz), 7.15 (2H, d, J  
=8.8Hz), 6.85-6.88 (2H, m), 6.78 (1H, ddd,  
15 J=8.1Hz, J=2.4Hz, J=1.0Hz), 3.80 (3H, s),  
3.71 (1H, q, J=8.2Hz), 2.85-2.98 (2H, m), 2.  
50-2.65 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 1.33 (3  
H, d, J=6.6Hz), m/z=379, 381.

(実施例220) S-73の合成

20 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ブロモチオ  
フェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタンに  
それぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-73を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.37 (2H, d, J=8.5Hz), 7.2  
3 (1H, dd, J=8.1Hz, J=8.1Hz), 7.15 (2H, d, J  
25 =8.5Hz), 6.85-6.88 (2H, m), 6.75-6.79 (1H,  
m), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6Hz), 2.8  
5 (2H, t, J=7.1Hz), 2.39-2.54 (2H, m), 1.51  
-1.69 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=3  
93, 395.

## (実施例 2 2 1) S-74 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 4-ブロモチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 5-ジブロモヘンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-74 を合成した。

5 400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.2 Hz, J=8.2 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.60  
10 (2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.36-1.51 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=407, 409.

## (実施例 2 2 2) S-75 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 4-ブロモチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 6-ジブロモヘキサン  
15 にそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-75 を合成した。

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.37 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz), 7.15 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6 Hz), 2.86 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.60  
20 (2H, tt, J=7.3 Hz, J=7.3 Hz), 1.23-1.50 (6H, m), 1.35 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=421, 423.

## (実施例 2 2 3) S-76 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 4-ブロモチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 7-ジブロモヘプタン  
25 にそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-76 を合成した。

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.38 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.1 Hz, J=8.1 Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.78 (1H, ddd, J=8.3 Hz, J=2.4 Hz, J=1.

0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.86 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.60 (2H, tt,  $J=7.3$  Hz,  $J=7.3$  Hz), 1.08-1.50 (8H, m), 1.36 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=435, 437$ .

5 (実施例224) S-77の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ブロモチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-77を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.35-7.40 (2H, m), 7.23 (1  
10 H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.14-7.18 (2H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 6.74-6.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.75 (1H, q,  $J=6.7$  Hz), 2.86 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.39-2.53 (2H, m), 1.54-1.64 (2H, m), 1.20-1.50 (10H, m), 1.38 (3H, d,  $J=6.7$  Hz),  $m/z=$   
15 449, 451.

(実施例225) S-78の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ブロモチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほ  
20 ぼ同様な方法にてS-78を合成した,  $m/z=385, 387$ .

(実施例226) S-79の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ブロモチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS  
25 -79を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.32-

7.42 (2H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 4.60 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.83-3.05 (2H, m), 2.60-2.77 (2H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=399, 401$ .

5 (実施例227) S-80の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ブロモチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタン、  
 (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-80を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.17 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 7.84-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.28$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 4.61 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.85 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 2.50-2.64 (2H, m), 1.58-1.68 (4H, m), 1.48 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=413, 415$ .

(実施例228) S-81の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ブロモチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタン、  
 (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-81を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.17 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.2$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 4.62 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J=7.311$  Hz), 2.49-2.62 (2H, m), 1.40-1.65 (6H, m), 1.49 (3H, d,  $J=$

6. 6 Hz),  $m/z = 427, 429$ .

(実施例 229) S-82 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 4-ブロモチオ  
フェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 6-ジブロモヘキサン、  
5 (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+)  
- 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S  
- 82 を合成した。  $m/z = 441, 443$ 。

(実施例 230) S-83 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 4-ブロモチオ  
10 フェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 7-ジブロモヘプタン、  
(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+)  
- 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S  
- 83 を合成した。

400 MHz -  $^1\text{H}$ -NMR 8.30 (1H, bs), 8.10 (1H, d,  
15  $J = 8.0$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.82 (1H,  
d,  $J = 8.1$  Hz), 7.49-7.59 (3H, m), 7.33-7.38  
(2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 4.96 (1H, bs), 2.  
80 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.54-2.74 (2H, m), 0.9  
5-1.88 (13H, m),  $m/z = 455, 457$ 。

20 (実施例 231) S-84 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 4-ブロモチオ  
フェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 8-ジブロモオクタン、  
(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+)  
- 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S  
25 - 84 を合成した。

400 MHz -  $^1\text{H}$ -NMR 8.35 (1H, bs), 8.13 (1H, d,  
 $J = 8.0$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.79 (1H,  
d,  $J = 8.3$  Hz), 7.45-7.56 (3H, m), 7.33-7.39  
(2H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 4.82 (1H, bs), 2.

8.4 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.58–2.64 (2H, m), 1.0  
0–1.74 (15H, m),  $m/z=469, 471$ .

(実施例232) S-85の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェ  
5 ノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパンに変  
換し、ほぼ同様な方法にてS-85を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.50–7.54 (2H, m), 7.21 (1  
H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.86–6.88 (2H, m),  
6.76 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=2.5\text{ Hz}$ ), 6.61–6.6  
10 5 (2H, m), 3.93–4.00 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.  
72–3.76 (1H, m), 2.58–2.70 (2H, m), 1.86–1.  
94 (2H, m), 1.34 (3H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ),  $m/z=411$ .

(実施例233) S-86の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェ  
15 ノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタンに変換  
し、ほぼ同様な方法にてS-86を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.50–7.53 (2H, m), 7.22 (1  
H, dd,  $J=3.0\text{ Hz}$ ,  $J=3.0\text{ Hz}$ ), 6.87–6.89 (2H, m),  
6.76–6.78 (1H, m), 6.61–6.64 (2H, m), 3.88  
20 (1H, t,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.80 (3H, s), 3.73 (1H, q,  
 $J=6.8\text{ Hz}$ ), 2.46–2.58 (2H, m), 1.72–1.82 (2  
H, m), 1.55–1.67 (2H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.8$   
Hz),  $m/z=425$ .

(実施例234) S-87の合成

25 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェ  
ノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタンに変  
換し、ほぼ同様な方法にてS-87を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.52 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.2  
0–7.25 (1H, m), 6.87 (2H, s), 6.74–6.80 (1H,



m), 6.64 (2H, d,  $J=8.0$  Hz), 3.88 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.3$  Hz), 2.40-2.55 (2H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 1.40-1.45 (4H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.3$  Hz),  $m/z=439$ .

5 (実施例235) S-88の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-88を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.52 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.2  
10 3 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 6.87-6.89 (2  
H, m), 6.77 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=2.0$  Hz), 6.6  
4 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 3.88 (3H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.  
81 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=7.0$  Hz), 2.41-2.5  
3 (2H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 1.46-4.50 (2H,  
15 m), 1.39-1.45 (2H, m), 1.31-1.38 (2H, m), 1.  
34 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=453$ .

(実施例236) S-89の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェ  
ノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタンに変  
20 換し、ほぼ同様な方法にてS-89を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.52 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.2  
2 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 6.87-6.89 (2  
H, m), 6.76-6.78 (1H, m), 6.65 (2H, d,  $J=8.5$   
Hz), 3.88 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.  
25 72 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.39-2.51 (2H, m), 1.7  
0-1.76 (2H, m), 1.37-1.49 (4H, m), 1.34 (3H,  
d,  $J=6.5$  Hz), 1.25-1.35 (6H, m),  $m/z=467$

(実施例237) S-90の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェ

ノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 8-ジブロモオグタンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-90を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.53 (2H, d, J=8.5Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 6.65 (2H, d, J=8.5Hz), 3.89 (2H, t, J=6.8Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.5Hz), 2.39-2.51 (2H, m), 1.71-1.76 (2H, m), 1.38-1.47 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=6.5Hz), 1.25-1.35 (6H, m), m/z=481.

10 (実施例238) S-91の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 3-ジブロモプロパン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-91  
15 を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17-8.19 (1H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.61 (1H, d, J=7.0Hz), 7.50-7.53 (2H, m), 7.34-7.49 (3H, m), 6.61 (2H, d, J=9.0Hz), 4.63 (1H, q, J=6.5Hz), 3.95-4.01 (2H, m), 2.69-2.80 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=431.

(実施例239) S-92の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 4-ジブロモブタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-92  
25 を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.19 (1H, d, J=7.5Hz), 7.8

6 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.45-7.52 (5H, m), 6.61 (2H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.63 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.88 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.56-2.69 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 1.62-1.68 (2H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ).  $m/z=445$ .

(実施例240) S-93の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-93を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.18 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.45-7.53 (5H, m), 6.63 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 4.58-4.64 (1H, m), 3.85-3.88 (2H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 1.70-1.76 (2H, m), 1.40-1.55 (4H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ).  $m/z=459$ .

20 (実施例241) S-94の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-94を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.18 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.83 (1H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 7.72 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 7.40-7.53 (5H, m), 6.63 (2H, d,  $J=9.5\text{ Hz}$ ), 4.62 (1H, q,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.

8.7 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 2.50–2.62 (2H, m), 1.70–1.75 (2H, m), 1.35–1.60 (6H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=473$ .

(実施例242) S-95の合成

- 5 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタン, (R)–(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)–(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-95を合成した。

- 10 400MHz- $^1$ H-NMR 8.17 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=7.0$  Hz), 7.45–7.53 (5H, m), 6.64 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.65 (1H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.87 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.51–2.63 (2H, m), 1.78–1.84 (2H, m), 1.69–1.75 (2H, m), 1.52 (3H, d,  $J=7.0$  Hz), 1.25–1.45 (6H, m),  $m/z=487$ .
- 15

(実施例243) S-96の合成

- S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-ヨードフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタン, (R)–(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)–(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-96を合成した。
- 20

- 400MHz- $^1$ H-NMR 8.86 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J=7.5$  Hz), 7.45–7.54 (5H, m), 6.65 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 4.64 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 3.88 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.51–2.63 (2H, m), 1.79–1.85 (2H, m), 1.70–1.75 (2H, m), 1.51 (3H, d,  $J=6.5$  Hz), 1.24–1.43 (8H, m),  $m/z=501$ .
- 25

## (実施例 2 4 4) S-97 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 2-ナフタレンチオールに変換し、ほぼ同様な方法にて S-97 を合成した。  $m/z = 337$ 。

## (実施例 2 4 5) S-98 の合成

- 5 S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 3-ジブロモプロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-98 を合成した。

400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR 7.75-7.77 (1H, m), 7.69-7.73 (3H, m), 7.37-7.48 (3H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=8.2\text{ Hz}$ ,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.85-6.88 (2H, m), 6.75-6.79 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.98-3.11 (2H, m), 2.54-2.68 (2H, m), 1.78-1.87 (2H, m), 1.32 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z = 351$ 。

## 15 (実施例 2 4 6) S-99 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 4-ジブロモブタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-99 を合成した。

400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR 7.69-7.78 (4H, m), 7.38-7.51 (3H, m), 7.21 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.85-6.88 (2H, m), 6.76 (1H, ddd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $J=2.4\text{ Hz}$ ,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.99 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.41-2.55 (2H, m), 1.56-1.74 (4H, m), 1.33 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z = 365$ 。

## 25 (実施例 2 4 7) S-100 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 5-ジブロモペンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-100 を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.69-7.78 (4H, m), 7.37-7.51 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.86-6.88 (2H, m), 6.77 (1H, ddd, J=8.0Hz, J=2.4Hz, J=1.0Hz), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6Hz), 2.99 (2H, t, J=7.3Hz), 2.39-2.52 (2H, m), 1.67 (2H, tt, J=7.3Hz, J=7.3Hz), 1.41-1.53 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=379.

(実施例248) S-101の合成

10 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-101を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.70-7.78 (4H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.23 (1H, dd, J=8.3Hz, J=8.3Hz), 15 6.86-6.88 (2H, m), 6.77 (1H, ddd, J=8.3Hz, J=2.4Hz, J=1.0Hz), 3.80 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6Hz), 2.99 (2H, t, J=7.3Hz), 2.37-2.51 (2H, m), 1.67 (2H, tt, J=7.3Hz, J=7.3Hz), 1.39-1.50 (4H, m), 1.25-1.35 (2H, m), 1.33 20 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=393.

(実施例249) S-102の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-102を合成した。

25 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.70-7.78 (4H, m), 7.38-7.47 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=8.1Hz, J=8.1Hz), 6.90-6.95 (2H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.79-3.82 (1H, m), 2.99 (2H, t, J=7.4Hz), 2.41-2.54 (2H, m), 1.66 (2H, tt, J=7.

4 Hz,  $J = 7.4$  Hz), 1.15–1.55 (8H, m), 1.43 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz),  $m/z = 407$ .

(実施例250) S-103の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-103を合成した。

400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR 7.70–7.78 (4H, m), 7.38–7.47 (3H, m), 7.23 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 6.88–6.92 (2H, m), 6.78 (1H, ddd,  $J = 8.3$  Hz,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 1.0$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.76 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 2.99 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.39–2.52 (2H, m), 1.66 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 7.3$  Hz), 1.15–1.55 (10H, m),  $m/z = 421$ .

(実施例251) S-104の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-ナフタレンチオフェノールにかつ、(R)-(+) -3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+) -1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-104を合成した。 $m/z = 357$ .

(実施例252) S-105の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン、(R)-(+) -3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+) -1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-105を合成した。

400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR 8.14–8.16 (1H, m), 7.84–7.88 (1H, m), 7.75–7.77 (2H, m), 7.68–7.76 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 7.36–7.48 (6H, m), 4.61 (1H, q,  $J = 6.6$  Hz), 3.00–3.14 (2H, m), 2.66–2.79 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.49 (3H, d,

$J = 6.6 \text{ Hz}$ ),  $m/z = 371$ .

(実施例 253) S-106 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 4-ジブロモブタン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-106 を合成した。

400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR 8.16 (1H, d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ ), 7.84-7.87 (1H, m), 7.74-7.77 (2H, m), 7.68-7.72 (3H, m), 7.63 (1H, d,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 7.36-7.51 (6H, m), 4.62 (1H, q,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 2.98 (2H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ ), 2.52-2.65 (2H, m), 1.63-1.76 (4H, m), 1.48 (3H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ),  $m/z = 385$ .

(実施例 254) S-107 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 5-ジブロモペンタン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-107 を合成した。  $m/z = 399$

(実施例 255) S-108 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2, 5-ジメチルチオフェノールを 2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1, 6-ジブロモヘキサン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-108 を合成した。

400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR 8.16 (1H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74-7.77 (2H, m), 7.69-7.73 (3H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 7.38-7.52 (6H, m), 4.62 (1H, q,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ), 2.98 (2H, t,



$J = 7.4 \text{ Hz}$ ), 2.49–2.62 (2H, m), 1.66 (2H, tt,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ), 1.27–1.54 (6H, m), 1.49 (3H, d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ),  $m/z = 413$ .

(実施例256) S-109の合成

5 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタン、(R)-(+) -3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+) -1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-109を合成した。

10 400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.16 (1H, m), 7.84–7.87 (1H, m), 7.69–7.77 (5H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 7.37–7.53 (6H, m), 4.62 (1H, q,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 2.98 (2H, t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ), 2.48–2.62 (2H, m), 1.65 (2H, tt,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ), 1.25–1.52 (8H, m), 1.49 (3H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ),  $m/z = 427$ .

(実施例257) S-110の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-ナフタレンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタン、(R)-(+) -3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+) -1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-110を合成した。

20 400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.14 (1H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.85–7.88 (1H, m), 7.67–7.79 (6H, m), 7.37–7.53 (6H, m), 4.70 (1H, q,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 2.98 (2H, t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 2.50–2.65 (2H, m), 1.65 (2H, tt,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ ), 1.05–1.60 (10H, m), 1.57 (3H, d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ ),  $m/z = 441$ .

(実施例258) S-111の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-メトキシチ

オフエノールに変換し、ほぼ同様な方法にてS-111を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.14-7.22 (3H, m), 6.81-6.89 (4H, m), 6.73-6.76 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.71 (1H, q, J=6.6Hz), 2.98 (2H, t, J=6.5Hz), 2.61-2.73 (2H, m), 1.32 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=317.

(実施例259) S-112の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフエノールを2-メトキシチオフエノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-112を合成した

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.21-7.25 (2H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 6.82-6.92 (4H, m), 6.77 (1H, ddd, J=8.3Hz, J=2.4Hz, J=1.0Hz), 3.87 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.73 (1H, q, J=6.6Hz), 2.85-2.98 (2H, m), 2.52-2.67 (2H, m), 1.73-1.86 (2H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=331.

(実施例260) S-113の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフエノールを2-メトキシチオフエノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-113を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.21-7.25 (2H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 6.82-6.93 (4H, m), 6.75-6.79 (1H, ddd, J=8.0Hz, J=2.4Hz, J=1.0Hz), 3.88 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 2.86 (2H, t, J=7.0Hz), 2.41-2.55 (2H, m), 1.58-1.71 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=345

(実施例261) S-114の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフエノールを2-メトキシチ

オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 5-ジブロモペンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-114を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.21-7.26 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 6.82-6.93 (4H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 2.86 (2H, t, J=7.4Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.56-1.67 (2H, m), 1.38-1.53 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz). m/z=359.

(実施例262) S-115の合成

10 S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 6-ジブロモヘキサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-115を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.19-7.24 (2H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 6.81-6.91 (4H, m), 6.74-6.77 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.70 (1H, q, J=6.6Hz), 2.84 (2H, t, J=7.5Hz), 2.36-2.50 (2H, m), 1.57-1.65 (2H, m), 1.23-1.48 (6H, m), 1.32 (3H, d, J=6.6Hz). m/z=373.

(実施例263) S-116の合成

20 S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 7-ジブロモヘプタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-116を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.21-7.27 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 6.89-6.97 (4H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.80-3.83 (2H, t, J=7.3Hz), 2.85 (1H, m), 2.43-2.56 (2H, m), 1.36-1.66 (6H, m), 1.47 (3H, d, J=6.2Hz), 1.18-1.30 (4H, m), m/z=387.

(実施例264) S-117の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-117を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.21-7.25 (2H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 6.82-6.94 (4H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.88 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.73 (2H, t, J=7.3Hz), 2.86 (1H, q, J=6.5Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.20-1.60 (10H, m), 1.35 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=401.

10 (実施例265) S-118の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-メトキシチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-118を合成した。

15 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=7.6Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.64 (1H, d, J=6.4Hz), 7.40-7.51 (3H, m), 7.24 (1H, dd, J=7.6Hz, J=1.7Hz), 7.18 (1H, ddd, J=7.8Hz, J=7.8Hz, J=1.7Hz), 6.81-6.88 (2H, m), 4.62 (1H, q, J=6.6Hz), 3.84 (3H, s), 3.05 (2H, t, J=6.4Hz), 2.73-2.82 (2H, m), 1.48 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=337.

(実施例266) S-119の合成

25 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-119を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=7.6Hz), 7.8

2-7.86 (1H, m), 7.72 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.63  
 (1H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.43-7.50 (3H, m), 7.21 (1  
 H, dd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $J=1.5\text{ Hz}$ ), 7.14 (1H, ddd,  $J=$   
 8.0 Hz,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=1.5\text{ Hz}$ ); 6.87 (1H, dd,  $J=$   
 5 7.6 Hz,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=$   
 1.1 Hz), 4.61 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.84 (3H, s),  
 2.85-2.99 (2H, m), 2.61-2.77 (2H, m), 1.78  
 -1.86 (2H, m), 1.47 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=3$   
 51.

10 (実施例267) S-120の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-メトキシチ  
 オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタン、  
 (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-  
 -1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS  
 15 -120を合成した。

400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.17 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.8  
 5-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.64  
 (1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.44-7.52 (3H, m), 7.21 (1  
 H, dd,  $J=7.8\text{ Hz}$ ,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 7.13-7.18 (1H, m),  
 20 6.89 (ddd,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $J=7.6\text{ Hz}$ ,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 6.  
 82 (1H, dd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 4.62 (1H, q,  
 $J=6.5\text{ Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 2.83-2.88 (2H, m)  
 2.52-2.65 (2H, m), 1.64-1.70 (4H, m), 1.49  
 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=365$ .

25 (実施例268) S-121の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-メトキシチ  
 オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモヘンタ  
 ン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-  
 -1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS

-121を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0Hz), 7.83-7.88 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=7.0Hz), 7.41-7.52 (3H, m), 7.21 (1H, d, J=7.6Hz, J=1.7Hz), 7.15 (1H, ddd, J=7.6Hz, J=7.6Hz, J=1.7Hz), 6.90 (1H, ddd, J=7.6Hz, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 6.82 (1H, dd, J=8.2Hz, J=1.1Hz), 4.61 (1H, q, J=6.6Hz), 3.87 (3H, s), 2.85 (2H, t, J=7.3Hz), 2.50-2.62 (2H, m), 1.40-1.48 (6H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=379.

(実施例269) S-122の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-122を合成した。m/z=393.

(実施例270) S-123の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-123を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.87 (1H, d, J=7.1Hz), 7.70-7.78 (2H, m), 7.41-7.51 (3H, m), 7.21 (1H, dd, J=7.6Hz, J=1.5Hz), 7.12-7.17 (1H, m), 6.90 (1H, ddd, J=7.6Hz, J=7.6Hz, J=1.2Hz), 6.80-6.83 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m), 3.87 (3H, s), 2.84 (2H, t,

$J = 7.3 \text{ Hz}$ ),  $2.51 - 2.64$  (2H, m),  $1.05 - 1.64$  (13H, m),  $m/z = 407$ .

(実施例271) S-124の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-メトキシチ  
5 オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタ  
ン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-  
1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS  
-124を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR  $8.16$  (1H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ),  $7.8$   
10  $6 - 7.89$  (1H, m),  $7.70 - 7.78$  (2H, m),  $7.46 - 7.$   
 $55$  (3H, m),  $7.22$  (1H, dd,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ ),  
 $7.13 - 7.17$  (1H, m),  $6.87 - 6.92$  (1H, m),  $4.70$   
(1H, bs),  $3.88$  (3H, s),  $2.85$  (2H, t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ ),  
 $2.52 - 2.64$  (2H, m),  $1.05 - 1.65$  (15H, m),  $m/z$   
15  $= 421$ .

(実施例272) S-125の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチ  
オフェノールに変換し、ほぼ同様な方法にてS-125を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR  $7.22$  (1H, d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ),  $7.1$   
20  $6$  (1H, dd,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ),  $6.83 - 6.89$  (4  
H, m),  $6.77$  (1H, ddd,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.$   
 $0 \text{ Hz}$ ),  $6.71$  (1H, ddd,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $J = 2.6 \text{ Hz}$ ,  $J = 1.$   
 $0 \text{ Hz}$ ),  $3.80$  (3H, s),  $3.78$  (3H, s),  $3.74$  (1H, q,  
 $J = 6.5 \text{ Hz}$ ),  $3.02 - 3.06$  (2H, m),  $2.67 - 2.78$  (2  
25 H, m),  $1.35$  (3H, d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ),  $m/z = 317$ .

(実施例273) S-126の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチ  
オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモフロハ  
ンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-126を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.86-6.89 (3H, m), 6.85 (1H, dd, J=2.1Hz, J=2.1Hz), 6.78 (1H, ddd, J=8.0Hz, J=2.4Hz, J=1.2Hz), 6.70 (1H, ddd, J=8.4Hz, J=2.7Hz, J=1.0Hz), 3.81 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 2.88-3.02 (2H, m), 2.51-2.66 (2H, m), 1.74-1.87 (2H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=331.

10 (実施例274) S-127の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-127を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.86-6.89 (3H, m), 6.83-6.84 (1H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 6.69 (1H, ddd, J=8.0Hz, J=2.4Hz, J=1.0Hz), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 2.89 (2H, t, J=7.1Hz), 2.40-2.55 (2H, m), 1.53-1.72 (4H, m), 1.34 (4H, m), m/z=345.

(実施例275) S-128の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-128を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.86-6.89 (3H, m), 6.84 (1H, dd, J=4.1Hz, J=4.1Hz), 6.76-6.79 (1H, m), 6.70 (1H, ddd, J=8.0Hz, J=2.4Hz, J=1.0Hz), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 2.89 (2H, t, J=7.1Hz), 2.40-2.55 (2H, m), 1.53-1.72 (4H, m), 1.34 (4H, m), m/z=345.



0 Hz,  $J=2.4$  Hz,  $J=1.0$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.79  
 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.89 (2H, t,  
 $J=7.3$  Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.59-1.67 (2  
 H, m), 1.37-1.52 (4H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.5$   
 5 Hz),  $m/z=359$ .

(実施例 276) S-129 の合成

S-1 の合成法にて用いた 2,5-ジメチルチオフェノールを 3-メトキシチ  
 オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1,6-ジブロモヘキサ  
 ンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-129 を合成した。

10 400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.24 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 6.8  
 6-6.90 (3H, m), 6.83-6.85 (1H, m), 6.76-6.  
 79 (1H, m), 6.69 (1H, ddd,  $J=8.3$  Hz,  $J=2.6$  Hz,  
 $J=1.0$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.72 (1  
 15 H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.37  
 -2.51 (2H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.24-1.5  
 2 (6H, m), 1.35 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=373$ .

(実施例 277) S-130 の合成

20 S-1 の合成法にて用いた 2,5-ジメチルチオフェノールを 3-メトキシチ  
 オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを 1,7-ジブロモヘプタ  
 ンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S-130 を合成した。

400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.24 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 7.18 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 6.86  
 -6.90 (3H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 6.69 (1H,  
 25 ddd,  $J=8.0$  Hz,  $J=2.4$  Hz,  $J=1.0$  Hz), 3.81 (3H,  
 s), 3.79 (3H, s), 3.74 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.8  
 9 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.58  
 -1.66 (2H, m), 1.19-1.49 (8H, m), 1.37 (3H,  
 d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=387$

## (実施例278) S-131の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-131を合成した。

- 5 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.0Hz, =8.0Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.87-6.91 (3H, m), 6.84-6.85 (1H, m), 6.78 (1H, ddd, J=8.0Hz, J=2.4Hz, J=0.8Hz), 6.69 (1H, ddd, J=8.0Hz, J=2.4Hz, J=0.8Hz), 3.81 (3H, s),  
 10 3.79 (3H, s), 3.73 (1H, q, J=6.5Hz), 2.89 (2H, t, J=7.4Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 1.20-1.50 (10H, m), 1.35 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=401.

## (実施例279) S-132の合成

- 15 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-132を合成した。

- 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=7.8Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63 (1H, d, J=6.6Hz), 7.42-7.55 (3H, m), 7.12-7.16 (1H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 6.69-6.72 (1H, m), 4.63 (1H, q, J=6.5Hz), 3.76 (1H, s),  
 20 3.08 (2H, t, J=6.4Hz), 2.76-2.87 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=337.

## (実施例280) S-133の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)

—1— (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S—133 を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.18 (1H, d, J=9.4Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.63  
5 (1H, d, J=6.6Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=7.8Hz, J=7.8Hz), 6.84-6.89 (2H, m), 6.68-6.71 (1H, m), 4.61 (1H, q, J=6.6Hz), 3.77 (3H, s), 2.91-3.04 (2H, m), 2.62-2.76 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 1.48 (3H, d, J=6.6  
10 Hz), m/z=351.

(実施例281) S—134の合成

S—1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタン、  
(R)-(+)—3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)—  
15 —1— (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S—134 を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.63  
(1H, d, J=6.84Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.16  
20 (1H, dd, J=7.8Hz, J=7.8Hz), 6.83-6.88 (2H, m), 6.67-6.70 (1H, m), 4.62 (1H, q, J=6.6Hz), 3.77 (3H, s), 2.89 (2H, t, J=7.1Hz), 2.51-2.65 (2H, m), 1.59-1.73 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=365.

25 (実施例282) S—135の合成

S—1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタン、(R)-(+)—3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)—  
—1— (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S

-135を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0Hz), 7.8  
5-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.1Hz), 7.63  
(1H, d, J=6.6Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 7.17 (1  
5 H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.85-6.88 (1H, m),  
6.84 (1H, dd, J=2.1Hz, J=2.1Hz), 6.69 (1H,  
ddd, J=6.7Hz, J=2.4Hz, J=0.7Hz), 4.62 (1H,  
q, J=6.6Hz), 3.78 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.  
3Hz), 2.50-2.63 (2H, m), 1.59-1.67 (2H, m),  
10 1.40-1.55 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6Hz), m  
/z=379.

(実施例283) S-136の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチ  
15 オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサ  
ン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-  
-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-  
-136を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
20 0-7.88 (2H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 7.41-7.  
53 (3H, m), 6.85-6.88 (1H, m), 6.83 (1H, dd,  
J=2.1Hz, J=2.1Hz), 6.68 (1H, ddd, J=8.4Hz,  
J=2.4Hz, J=0.9Hz), 4.67 (1H, q, J=6.6Hz),  
2.87 (2H, t, J=7.3Hz), 2.51-2.63 (2H, m), 1.  
25 25-1.66 (11H, m), m/z=393.

(実施例284) S-137の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチ  
オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタ  
ン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)

—1— (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-137を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.86-7.89 (1H, m), 7.75-7.80 (2H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J=8.1Hz, J=8.1Hz), 6.82-6.88 (2H, m), 6.68 (1H, ddd, J=8.3Hz, J=2.4Hz, J=0.7Hz), 4.70-4.78 (1H, m), 3.78 (3H, s), 2.86 (2H, t, J=7.3Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 1.05-1.65 (13H, m), m/z=407.

10 (実施例285) S-138の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを3-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロコエタンを1,8-ジブロモオクタン、(R)-(+)-3-メトキシ-α-ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-138を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.14 (1H, d, J=8.0Hz), 7.87-7.89 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.0Hz), 7.47-7.55 (3H, m), 7.17 (1H, dd, J=8.1Hz, J=8.1Hz), 6.83-6.89 (2H, m), 6.68 (1H, ddd, J=8.3Hz, J=2.4Hz, J=1.0Hz), 4.75 (1H, bs), 3.78 (3H, s), 2.88 (2H, t, J=7.3Hz), 2.53-2.66 (2H, m), 1.00-1.75 (15H, m), m/z=421.

(実施例286) S-139の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチオフェノールに変換し、ほぼ同様な方法にてS-139を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.28 (2H, d, J=8.0Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.75-6.88 (5H, m), 3.80 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.70 (1H, q, J=6.6Hz), 2.88-2.93 (2H, m), 2.57-2.70 (2

H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=317$ .

(実施例287) S-140の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチ  
オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパ  
5 ンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-140を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 7.31 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.2  
3 (1H, dd,  $J=8.1$  Hz,  $J=8.1$  Hz), 6.85-6.88 (2  
H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.77 (1H, ddd,  
 $J=8.2$  Hz,  $J=2.7$  Hz,  $J=1.0$  Hz), 3.80 (3H, s),  
10 3.79 (3H, s), 3.70 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.77-2.  
89 (2H, m), 2.49-2.64 (2H, m), 1.64-1.80 (2  
H, m), 1.32 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=331$ .

(実施例288) S-141の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチ  
15 オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタン  
にそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-141を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 7.31 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.2  
3 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 6.85-6.89 (2  
H, m), 6.82 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.76-6.79 (1H,  
20 m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J$   
= $6.6$  Hz), 2.75-2.80 (2H, m), 2.33-2.53 (2H,  
m), 1.53-1.62 (4H, m), 1.33 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  
 $m/z=345$ .

(実施例289) S-142の合成

25 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチ  
オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタ  
ンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-142を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 7.31 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.2  
3 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 6.86-6.89 (2

H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.76-6.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.78 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.38-2.52 (2H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.36-1.50 (4H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=359$ .

(実施例290) S-143の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサ

ンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-143を合成した。  
 400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.31 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.87-6.90 (2H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.73 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.78 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.38-2.51 (2H, m), 1.21-1.59 (8H, m), 1.35 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=373$ .

(実施例291) S-144の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタ

ンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-144を合成した。  
 400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.32 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 6.88-6.91 (2H, m), 6.83 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.76-6.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.75 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.78 (2H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 2.38-2.52 (2H, m), 1.40-1.60 (4H, m), 1.20-1.30 (4H, m), 1.32-1.40 (2H, m), 1.37 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=387$ .

(実施例292) S-145の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-145を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.29-7.33 (2H, m), 7.25 (1  
5 H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.92-6.99 (2H, m),  
6.79-6.85 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s),  
3.81-3.84 (1H, m), 2.78 (2H, t, J=7.4Hz), 2.  
43-2.56 (2H, m), 1.43-1.60 (4H, m), 1.19-1.  
40 (8H, m), 1.48 (3H, d, J=5.9Hz), m/z=401.

10 (実施例293) S-146の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-146を合成した。

15 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=7.6Hz), 7.8  
5-7.89 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.2Hz), 7.62  
(1H, d, J=6.6Hz), 7.42-7.52 (3H, m), 7.27-  
7.30 (2H, m), 6.75-6.80 (2H, m), 4.61 (1H, q,  
J=6.5Hz), 3.78 (3H, s), 2.97 (2H, t, J=6.2H  
20 z), 2.68-2.78 (2H, m), 1.48 (3H, d, J=6.5Hz),  
m/z=337.

(実施例294) S-147の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパ  
25 ン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-  
1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-  
147を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=7.8Hz), 7.8  
5-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.64



(1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.46–7.52 (3H, m), 7.27–7.31 (2H, m), 6.77–6.82 (2H, m), 4.61 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 3.78 (3H, s), 2.79–2.92 (2H, m), 2.61–2.75 (2H, m), 1.73–1.81 (2H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=351$ .

(実施例295) S-148の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-148を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 8.16 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.85–7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J=6.4$  Hz), 7.45–7.53 (3H, m), 7.28–7.31 (2H, m), 6.78–6.82 (2H, m), 4.62 (1H, q,  $J=6.4$  Hz), 3.78 (3H, s), 2.78 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 2.49–2.63 (2H, m), 1.46–1.68 (4H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.4$  Hz),  $m/z=365$ .

(実施例296) S-149の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-149を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 8.17 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.83–7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.46–7.53 (3H, m), 7.28–7.32 (2H, m), 6.79–6.83 (2H, m), 4.62 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 3.78 (3H, s), 2.78 (2H, t,  $J=7.3$  Hz)

z), 2.48-2.61 (2H, m), 1.46-1.60 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.36-1.44 (2H, m), m/z = 379.

(実施例297) S-150の合成

- 5 S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 6-ジブロモヘキサン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-150を合成した。
- 10 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.82-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.41-7.54 (3H, m), 7.28-7.33 (2H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 4.63 (1H, q, J=6.4 Hz), 3.78 (3H, s), 2.75-2.79 (2H, m),
- 15 2.49-2.61 (2H, m), 1.24-1.58 (8H, m), m/z = 393.

(実施例298) S-151の合成

- S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 7-ジブロモヘプタン,
- 20 (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-151を合成した。
- 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.86-7.88 (1H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 7.29-7.32 (2H, m), 6.80-6.84 (2H, m), 4.69 (1H, bs), 3.80 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 1.00-1.64 (13H, m), m/z = 407.
- 25

(実施例299) S-152の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを4-メトキシチ  
オフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 8-ジブロモオクタ  
ン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)  
-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS  
5 -152を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.0Hz), 7.8  
6-7.89 (1H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.45-7.  
54 (3H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 6.80-6.85 (2  
H, m), 4.66-4.76 (1H, m), 3.78 (3H, s), 2.78  
10 (2H, t, J=7.3Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 1.05-  
1.56 (15H, m), m/z=421.

(実施例300) S-153の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6  
-テトラフルオロチオフェノールに変換し、ほぼ同様な方法にてS-153を合  
15 成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.21 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.  
0Hz), 6.96-7.06 (1H, m), 6.82-6.86 (2H, m),  
6.74-6.77 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.70 (1H, q,  
J=6.6Hz), 3.03 (2H, t, J=6.0Hz), 2.55-2.6  
20 7 (2H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=359.

(実施例301) S-154の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6  
-テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,  
3-ジブロモプロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-154を合成  
25 した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.3Hz, J=8.  
3Hz), 6.97-7.06 (1H, m), 6.84-6.87 (2H, m),  
6.74-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.70 (1H, q,  
J=6.6Hz), 2.90-3.03 (2H, m), 2.49-2.65 (2

H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 1.33 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=373$ .

(実施例302) S-155の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,  
5 4-ジブロモブタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-155を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.23 (1H, dd,  $J=8.1$  Hz,  $J=8.1$  Hz), 6.97-7.06 (1H, m), 6.84-6.88 (2H, m),  
10 6.76-6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.70 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 2.37-2.53 (2H, m), 1.53-1.63 (4H, m), 1.32 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=387$ .

(実施例303) S-156の合成

15 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-156を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.23 (1H, dd,  $J=8.0$  Hz,  $J=8.0$  Hz), 6.96-7.05 (1H, m), 6.85-6.89 (2H, m),  
20 6.75-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.91 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.37-2.51 (2H, m), 1.50-1.59 (2H, m), 1.36-1.46 (4H, m), 1.33 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=401$ .

25 (実施例304) S-157の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-157を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd, J=8.1Hz, J=8.1Hz), 6.97-7.06 (1H, m), 6.86-6.89 (2H, m), 6.78-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 2.91 (2H, t, J=7.3Hz), 2.37-2.51 (2H, m), 1.51-1.58 (2H, m), 1.23-1.49 (6H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=415.

(実施例305) S-158の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-158を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.24 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 6.88-6.90 (2H, m), 6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.74 (1H, q, J=6.7Hz), 2.91 (2H, t, J=7.3Hz), 2.38-2.51 (2H, m), 1.20-1.58 (8H, m), 1.36 (3H, d, J=6.7Hz), m/z=429.

(実施例306) S-159の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-159を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.22-7.26 (1H, m), 6.97-7.05 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 6.78-6.81 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.77 (1H, q, J=6.6Hz), 2.91 (2H, t, J=7.4Hz), 2.40-2.54 (2H, m), 1.17-1.57 (12H, m), 1.40 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=443.

(実施例307) S-160の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-160を合成した。

5 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.61 (1H, d, J=7.1Hz), 7.48 (1H, d, J=7.1Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 4.61 (1H, q, J=6.6Hz), 3.06 (2H, t, J=6.1Hz), 2.65  
10 -2.75 (2H, m), 1.48 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=379.

(実施例308) S-161の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,  
15 3-ジブロモプロパン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-161を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.0Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.61  
20 (1H, d, J=6.6Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 4.60 (1H, q, J=6.5Hz), 2.93-3.05 (2H, m), 2.61-2.75 (2H, m), 1.68-1.78 (2H, m), 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=393.

(実施例309) S-162の合成

25 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-162を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
5-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.62  
(1H, d, J=7.1Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 6.95-  
7.04 (1H, m), 4.61 (1H, q, J=6.6Hz), 2.90 (2  
5 H, t, J=6.7Hz), 2.48-2.62 (2H, m), 1.57-1.  
63 (4H, m), 1.48 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=407.

(実施例310) S-163の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-  
テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,  
10 5-ジブロモペンタン, (R)-(+)-3-メトキシ-α-ベンジルメチルア  
ミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、  
ほぼ同様な方法にてS-163を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
5-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63  
15 (1H, d, J=6.8Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 6.95-  
7.04 (1H, m), 4.61 (1H, q, J=6.6Hz), 2.90 (2  
H, t, J=7.2Hz), 2.48-2.62 (2H, m), 1.38-1.  
58 (6H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=421.

(実施例311) S-164の合成

20 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-  
テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,  
6-ジブロモヘキサン, (R)-(+)-3-メトキシ-α-ベンジルメチルア  
ミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、  
ほぼ同様な方法にてS-164を合成した。

25 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
5-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.1Hz), 7.65  
(1H, d, J=7.1Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 6.98-  
7.02 (1H, m), 4.63 (1H, q, J=6.6Hz), 2.89 (2  
H, t, J=7.3Hz), 2.47-2.62 (2H, m), 1.23-1.

5 7 (8H, m), 1.50 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=435$ .

(実施例312) S-165の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,  
5 7-ジブロモヘプタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、  
ほぼ同様な方法にてS-165を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 8.13 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.8  
7-7.89 (1H, m), 7.78 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.47  
10 -7.56 (3H, m), 6.95-7.04 (1H, m), 4.79 (1H,  
q,  $J=6.4$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.52-2.  
68 (2H, m), 1.02-1.70 (10H, m), 1.65 (3H, d,  
 $J=6.4$  Hz),  $m/z=449$ .

(実施例313) S-166の合成

15 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,  
8-ジブロモオクタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、  
ほぼ同様な方法にてS-166を合成した。

20 400MHz- $^1$ H-NMR 8.11 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.8  
8-7.91 (1H, m), 7.80 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.44  
-7.57 (3H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 4.89 (1H,  
bs), 2.88 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.54-2.72 (2H,  
m), 1.00-1.80 (15H, m),  $m/z=463$ .

25 (実施例314) S-167の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールに変換し、ほぼ同様な方法にてS-167を合成した

400MHz- $^1$ H-NMR 7.80 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 7.6



3 (1H, dd,  $J=8.6\text{ Hz}$ ,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.18–7.28 (2  
H, m), 6.86–6.90 (2H, m), 6.74–6.78 (1H, m),  
3.80 (3H, s), 3.77–3.82 (1H, m), 3.43–3.47  
(2H, m), 2.85–3.00 (2H, m), 1.35 (3H, d,  $J=6.$   
5 6 Hz),  $m/z=378$ .

(実施例315) S-168の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-  
メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-  
ジブロモプロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-168を合成し  
10 た。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.79 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.6  
3 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.19–7.27 (2H, m), 6.87  
–6.89 (2H, m), 6.77–6.79 (1H, m), 3.80 (3H,  
s), 3.74 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.33–3.47 (2H, m),  
15 2.55–2.72 (2H, m), 1.93–2.00 (2H, m), 1.35  
(3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=392$ .

(実施例316) S-169の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-  
メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-  
20 ジブロモブタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-169を合成した。  
400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.82 (1H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 7.6  
3 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.21–7.27 (2H, m), 6.87  
–6.90 (2H, m), 6.76–6.79 (1H, m), 3.80 (3H,  
s), 3.73 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.32 (2H, t,  $J=7.$   
25 3 Hz), 2.45–2.60 (2H, m), 1.78–1.90 (2H, m),  
1.59–1.65 (2H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m$   
/ $z=406$ .

(実施例317) S-170の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2

ーメルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 5-ジブロモペンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-170を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.83 (1H, d, J=2.0Hz), 7.63 (1H, d, J=7.6Hz), 7.20-7.27 (2H, m), 6.86-6.87 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 3.31 (2H, t, J=7.3Hz), 2.41-2.55 (2H, m), 1.80 (2H, tt, J=7.3Hz, J=7.3Hz), 1.43-1.57 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=420.

(実施例318) S-171の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 6-ジブロモヘキサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-171を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.82-7.83 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.6Hz, J=1.7Hz), 7.19-7.26 (2H, m), 6.88-6.93 (2H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.75-3.83 (1H, m), 3.30 (2H, t, J=7.3Hz), 2.42-2.56 (2H, m), 1.79 (2H, tt, J=7.3Hz, J=7.3Hz), 1.30-1.56 (6H, m), 1.40 (3H, d, J=6.4Hz), m/z=434.

(実施例319) S-172の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 7-ジブロモヘプタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-172を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.83 (1H, d, J=2.2Hz), 7.63 (1H, d, J=8.3Hz), 7.24-7.27 (2H, m), 6.89

5  
-6.92 (2H, m), 6.77-6.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.77 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 3.31 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.41-2.45 (2H, m), 1.79 (2H, tt,  $J=7.3$  Hz,  $=7.3$  Hz), 1.21-1.55 (8H, m), 1.40 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=448$ .

(実施例320) S-173の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-173を合成した。

10  
400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.83 (1H, d,  $J=1.6$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.22-7.27 (2H, m), 6.91-6.94 (2H, m), 6.80 (1H, dd,  $J=8.3$  Hz,  $J=2.7$  Hz), 3.82 (3H, s), 3.78-3.85 (1H, m), 3.31 (2  
15 H, t,  $J=8.8$  Hz), 2.42-2.53 (2H, m), 1.79 (2H, tt,  $J=8.8$  Hz,  $J=8.8$  Hz), 1.20-1.57 (10H, m), 1.43 (3H, d,  $J=6.3$  Hz),  $m/z=462$ .

(実施例321) S-174の合成

20 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-174を合成した。 $m/z=398$ .

(実施例322) S-175の合成

25 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-175を合成した

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.18 (1H, d,  $J=7.3$  Hz), 7.8

4-7.88 (1H, m), 7.73-7.76 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.43-7.48 (3H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 4.63 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.35-3.50 (2H, m), 2.67-2.82 (2H, m), 2.01 (2H, t t, J=6.9 Hz, J=6.9 Hz), 1.50 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=412.

(実施例323) S-176の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-176を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.18 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 8.80 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.65 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.43-7.52 (3H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 4.63 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.31 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.56-2.70 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 1.68 (2H, t t, J=7.2 Hz, J=7.2 Hz), 1.49 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=426,

(実施例324) S-177の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-177を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.82-7.87 (2H, m), 7.71-7.42 (1H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.23-7.26 (1

H, m), 4.62 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 3.30 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.51-2.65 (2H, m), 1.79 (2H, tt,  $J=7.3$  Hz,  $J=7.3$  Hz), 1.58-1.60 (4H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.6$  Hz).  $m/z=440$ .

5 (実施例325) S-178の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、

10 ほぼ同様な方法にてS-178を合成した。

400MHz- $^1$ H-NMR 8.17 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.82-7.88 (2H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.65 (1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.42-7.52 (3H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 4.63 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 3.29 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 1.78 (2H, tt,  $J=7.3$  Hz,  $J=7.3$  Hz), 1.32-1.56 (6H, m), 1.50 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=454$ .

(実施例326) S-179の合成

20 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-179を合成した。

25 400MHz- $^1$ H-NMR 8.15 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.86-7.88 (1H, m), 7.82-7.83 (1H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.62 (1H, dd,  $J=8.6$  Hz,  $J=0.5$  Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 4.71 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 3.29 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.

50-2.66 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.58 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.06-1.64 (8H, m), m/z=468,

(実施例327) S-180の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-クロロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-180を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.8  
10 5-7.88 (1H, m), 7.83 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.45  
(1H, d, J=8.0 Hz), 7.71 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.  
62 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.45-7.54 (1H, m), 7.2  
3-7.24 (1H, m), 4.70 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.30  
(2H, t, J=7.3 Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 1.68-  
15 1.84 (2H, m), 1.56 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.06-1.  
59 (10H, m), m/z=482.

(実施例328) S-181の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラクロロ-4-メルカプトピリジンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-1  
20 81を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.8  
4-6.87 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H,  
s), 3.69 (1H, q, J=6.6 Hz), 3.06-3.19 (2H, m),  
2.50-2.66 (2H, m), 1.69 (2H, t, J=7.0 Hz, J  
25 =7.0 Hz), 1.33 (3H, d, J=6.6 Hz), m/z=424, 4  
26

(実施例329) S-182の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラクロロ-4-メルカプトピリジンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタ

ンを1, 3-ジブロモプロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-182を合成した。、 $m/z = 438, 440$ 。

(実施例330) S-183の合成

5 S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4-メルカプトピリジンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタ  
ンを1, 4-ジブロモブタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-183  
を合成した。、 $m/z = 452, 454$ 。

(実施例331) S-184の合成

10 S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4-メルカプトピリジンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタ  
ンを1, 5-ジブロモペンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-184  
を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.24 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.86-6.88 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m),  
15 3.05 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.71 (1H, q,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 2.38-2.52 (2H, m), 1.55 (2H, tt,  $J=7.1\text{Hz}$ ,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.36-1.50 (4H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ),  $m/z = 466, 468$ 。

(実施例332) S-185の合成

20 S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4-メルカプトピリジンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタ  
ンを1, 6-ジブロモヘキサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-185  
を合成した。

25 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.23 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.86-6.89 (2H, m), 6.76-6.81 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.37-2.52 (2H, m), 1.55 (2H, tt,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.23-1.49 (6H, m), 1.34 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ),  $m/z = 480, 482$ 。

## (実施例333) S-186の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラクロロ-4-メルカプトビリジンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-186を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.24 (1H, dd, J=8.2Hz, J=8.2Hz), 6.87-6.90 (2H, m), 6.76-6.81 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 3.05 (2H, t, J=7.3Hz), 2.38-2.51 (2H, m), 1.55 (2H, tt, J=7.3Hz, J=7.3Hz), 1.20-1.49 (8H, m), 1.35 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=494, 496。

## (実施例334) S-187の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラクロロ-4-メルカプトビリジンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-187を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.24 (1H, dd, J=8.0Hz, J=8.0Hz), 6.88-6.90 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q, J=6.6Hz), 3.06 (2H, t, J=7.3Hz), 2.39-2.53 (2H, m), 1.55 (2H, tt, J=7.3Hz, J=7.3Hz), 1.20-1.50 (10H, m), 1.35 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=508, 510。

## (実施例335) S-188の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラクロロ-4-メルカプトビリジンにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-188を合成した。m/z=444, 446。

## (実施例336) S-189の合成



S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4-メルカプトピリジンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 3-ジブロモプロパン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-189を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=7.8Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60 (1H, d, J=6.8Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 4.60 (1H, q, J=6.5Hz), 3.08-3.21 (2H, m), 2.61-2.75 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=458, 460.

(実施例337) S-190の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4-メルカプトピリジンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 4-ジブロモブタン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-190を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.40 (1H, d, J=8.0Hz), 7.82-7.88 (1H, m), 7.69-7.75 (2H, m), 7.43-7.51 (3H, m), 4.04 (1H, q, J=6.6Hz), 2.47-2.70 (4H, m), 1.78-1.82 (4H, m), 1.53 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=472, 474.

(実施例338) S-191の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6-テトラクロロ-4-メルカプトピリジンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 5-ジブロモペンタン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-191を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8

5-7. 88 (1H, m), 7. 75 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 66  
(1H, d, J=6. 8 Hz), 7. 45-7. 53 (3H, m), 4. 64 (1  
H, q, J=6. 6 Hz), 3. 03 (2H, t, J=7. 2 Hz), 2. 49  
-2. 63 (2H, m), 1. 35-1. 60 (9H, m), m/z=486,  
5 488.

(実施例339) S-192の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6-  
テトラクロロ-4-メルカプトピリジンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタ  
ンを1, 6-ジブロモヘキサン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジル  
10 メチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞ  
れ変換し、ほぼ同様な方法にてS-192を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8. 16 (1H, d, J=8. 0 Hz), 7. 8  
6-7. 89 (1H, m), 7. 76 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 70  
(1H, bs), 7. 46-7. 54 (3H, m), 4. 69 (1H, bs),  
15 3. 02 (2H, t, J=7. 2 Hz), 2. 51-2. 64 (2H, m), 1.  
25-1. 60 (11H, m), m/z=500, 502.

(実施例340) S-193の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6-  
テトラクロロ-4-メルカプトピリジンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタ  
20 ンを1, 7-ジブロモヘプタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジル  
メチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞ  
れ変換し、ほぼ同様な方法にてS-193を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8. 15 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 8  
6-7. 89 (1H, m), 7. 70-7. 78 (1H, m), 7. 46-7.  
25 55 (3H, m), 4. 74 (1H, bs), 3. 03 (2H, t, J=7. 2  
Hz), 2. 50-2. 66 (2H, m), 1. 05-1. 65 (13H, m),  
m/z=514, 516.

(実施例341) S-194の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6

ーテトラクロロー4ーメルカプトピリジンにかつ、1ーブロモー2ークロロエタンを1, 8ージブロモオクタン, (R)ー(+)-3ーメトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)ー(+)-1ー(1ーナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-194を合成した。

5 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.3Hz), 7.86-7.89 (1H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.46-7.54 (3H, m), 4.72 (1H, q, J=7.2Hz), 3.04 (2H, t, J=7.2Hz), 2.52-2.57 (2H, m), 1.00-1.56 (12H, m), 1.58 (3H, d, J=6.2Hz), m/z=528.5  
10 30.

(実施例342) S-195の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5ージメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6ーテトラフルオロー4ートリフルオロメチルチオフェノールにかつ、(R)ー(+)-3ーメトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを(R)ー(+)-1ー(1ーナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-195を合成した。m/z=447。

(実施例343) S-196の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5ージメチルチオフェノールを2, 3, 5, 6ーテトラフルオロー4ートリフルオロメチルチオフェノールにかつ、1ーブロモー2ークロロエタンを1, 3ージブロモプロパン, (R)ー(+)-3ーメトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)ー(+)-1ー(1ーナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-196を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.0Hz), 7.84-7.86 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.60 (1H, d, J=6.8Hz), 7.43-7.51 (3H, m), 4.59 (1H, q, J=6.2Hz), 3.02-3.15 (2H, m), 2.60-2.74 (2H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 1.48 (3H, d, J=6.2Hz), m/z=461

(実施例344) S-197の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロ-4-トリフルオロメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(-)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-197を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.2Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.66 (1H, d, J=6.8Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 4.64 (1H, q, J=6.4Hz), 2.99 (2H, t, J=7.3Hz), 2.50-2.63 (2H, m), 1.48-1.60 (4H, m), 1.52 (3H, d, J=6.4Hz), 1.26-1.42 (4H, m), m/z=503.

(実施例345) S-198の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロ-4-トリフルオロメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-198を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.66 (1H, d, J=6.8Hz), 7.45-7.52 (3H, m), 4.65 (1H, q, J=6.4Hz), 3.00 (2H, t, J=7.4Hz), 2.50-2.63 (2H, m), 1.47-1.60 (4H, m), 1.52 (3H, d, J=6.4Hz), 1.23-1.41 (6H, m), m/z=517.

(実施例346) S-199の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-テトラフルオロ-4-トリフルオロメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(-)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-199を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
6-7.88 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.69  
(1H, d, J=6.1Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 4.67 (1  
H, q, J=6.4Hz), 3.01 (2H, t, J=7.3Hz), 2.51  
5 -2.64 (2H, m), 1.20-1.70 (15H, m), m/z=531.

(実施例347) S-200の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-  
テトラフルオロ-4-トリフルオロメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ  
-2-クロロエタンを1,10-ジブロモデカン, (R)-(+)-3-メトキ  
10 シー-α-ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチ  
ルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-200を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.5  
1-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.64  
(1H, d, J=7.1Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 4.62 (1  
15 H, q, J=6.6Hz), 3.02 (2H, t, J=7.4Hz), 2.50  
-2.62 (2H, m), 1.54-1.62 (2H, m), 1.49 (3H,  
d, J=6.6Hz), 1.00-1.54 (14H, m), m/z=559.

(実施例348) S-201の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,3,5,6-  
20 テトラフルオロ-4-トリフルオロメチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ  
-2-クロロエタンを1,12-ジブロモドデカン, (R)-(+)-3-メト  
キシ-α-ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エ  
チルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-201を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
25 5-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66  
(1H, d, J=7.1Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 4.64 (1  
H, q, J=6.6Hz), 3.03 (2H, t, J=7.4Hz), 2.50  
-2.63 (2H, m), 1.20-1.63 (18H, m), 1.51 (3H,  
d, J=6.6Hz), m/z=587.

## (実施例349) S-202の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-イソプロピルチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、  
5 ほぼ同様な方法にてS-202を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=7.8Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.0Hz), 7.63 (1H, d, J=7.1Hz), 7.41-7.54 (3H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 7.13-7.16 (1H, m), 7.03-7.07 (1H, m),  
10 4.63 (1H, q, J=6.5Hz), 3.45-3.54 (1H, m), 3.04 (2H, t, J=6.2Hz), 2.81 (2H, t, J=6.8Hz), 1.48 (2H, d, J=6.5Hz), 1.19-1.22 (6H, m), m/z=349,

## (実施例350) S-203の合成

15 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-イソプロピルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-203を合成した。

20 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=7.8Hz), 7.86 (1H, d, J=7.8Hz), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.63 (1H, d, J=7.3Hz), 7.43-7.51 (3H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.08-7.17 (2H, m), 4.60 (1H, q, J=6.4Hz), 3.42-3.50 (1H, m), 2.87-3.00 (2H, m),  
25 2.62-2.76 (2H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 1.48 (3H, d, J=6.4Hz), 1.18-1.22 (6H, m), m/z=363.

## (実施例351) S-204の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-イソプロピル

ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 4-ジブロモブタン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-204を合成した。

5 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63 (1H, d, J=6.8Hz), 7.44-7.51 (3H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.07-7.18 (2H, m), 4.61 (1H, q, J=6.5Hz), 3.44-3.53 (1H, m), 2.85 (2H, t, J=6.8Hz),  
10 =6.8Hz), 2.51-2.65 (2H, m), 1.63-1.70 (4H, m), 1.48 (3H, d, J=6.5Hz), 1.21 (6H, d, J=6.8Hz), m/z=377.

(実施例352) S-205の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2-イソプロピルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 5-ジブロモペンタン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-205を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0Hz), 7.85-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63 (1H, d, J=7.1Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.22-7.28 (2H, m), 7.08-7.18 (2H, m), 4.61 (1H, q, J=6.5Hz), 3.42-3.53 (1H, m), 2.85 (2H, t, J=7.3Hz), 2.49-2.62 (2H, m), 1.59-1.67 (2H, m),  
20 =7.3Hz), 2.49-2.62 (2H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.40-1.56 (4H, m), 1.48 (3H, d, J=6.5Hz),  
25 1.21 (6H, d, J=6.8Hz), m/z=391.

(実施例353) S-206の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2-イソプロピルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 6-ジブロモヘ

キサン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-206を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.0Hz), 7.8  
5 5-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.3Hz), 7.64  
(1H, d, J=6.8Hz), 7.41-7.52 (3H, m), 7.21-  
7.29 (2H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 4.62 (1H, q,  
J=6.5Hz), 3.43-3.53 (1H, m), 2.84 (2H, t, J  
=7.3Hz), 2.49-2.62 (2H, m), 1.58-1.66 (2H,  
10 m), 1.45-1.55 (2H, m), 1.25-1.45 (4H, m), 1.  
49 (3H, m), 1.21-1.23 (6H, m), m/z=405,

(実施例354) S-207の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-イソプロピ  
ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘ  
15 プタン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R) -  
(+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方  
法にてS-207を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
5-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.65  
20 (1H, d, J=7.1Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.22-  
7.29 (2H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 4.63 (1H, q,  
J=6.6Hz), 3.43-3.54 (1H, m), 2.85 (2H, t, J  
=7.4Hz), 2.49-2.62 (2H, m), 1.57-1.65 (2H,  
m), 1.36-1.55 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6Hz),  
25 1.25-1.30 (4H, m), 1.20-1.25 (6H, m), m/z=  
419.

(実施例355) S-208の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-イソプロピ  
ルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオ



クタン, (R) - (+) - 3 - メトキシ -  $\alpha$  - ベンジルメチルアミンを, (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S - 208 を合成した。

400 MHz -  $^1\text{H}$  - NMR 8.18 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.8  
5 5 - 7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.65  
(1H, d,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 7.44 - 7.53 (3H, m), 7.23 -  
7.29 (2H, m), 7.09 - 7.17 (2H, m), 4.63 (1H, q,  
 $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.43 - 3.54 (1H, m), 2.85 (2H, t,  $J$   
= 7.4 Hz), 2.50 - 2.62 (2H, m), 1.58 - 1.67 (2H,  
10 m), 1.24 - 1.52 (10H, m), 1.50 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$   
), 1.22 (6H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ),  $m/z=433$ .

(実施例 356) S - 209 の合成

S - 1 の合成法にて用いた 2, 5 - ジメチルチオフェノールを 2, 4, 5 - ト  
リクロロチオフェノールに変換し、ほぼ同様な方法にて S - 209 を合成した。

15 400 MHz -  $^1\text{H}$  - NMR 7.44 (1H, s), 7.29 (1H, s),  
7.23 (1H, dd,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.87 - 6.8  
9 (2H, m), 6.76 - 6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.  
76 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.03 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  
2.70 - 2.85 (2H, m), 1.36 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m$   
20  $/z=389, 391$ .

(実施例 357) S - 210 の合成

S - 1 の合成法にて用いた 2, 5 - ジメチルチオフェノールを 2, 4, 5 - ト  
リクロロチオフェノールにかつ、1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを 1, 3 - ジブ  
ロモプロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S - 210 を合成した。

25 400 MHz -  $^1\text{H}$  - NMR 7.44 (1H, s), 7.30 (1H, s),  
7.22 - 7.25 (1H, m), 6.87 - 6.90 (2H, m), 6.77  
- 6.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.74 (1H, q,  $J=6.$   
5 Hz), 2.89 - 3.03 (2H, m), 2.54 - 2.70 (2H, m),  
1.77 - 1.85 (2H, m), 1.36 (3H, d,  $J=6.5\text{ Hz}$ ),  $m$

$m/z = 403, 405$ .

(実施例358) S-211の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4,5-トリクロロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-211を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.44 (1H, s), 7.21-7.27 (2H, m), 6.86-6.90 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 2.86-2.91 (2H, m), 2.43-2.58 (2H, m), 1.58-1.76 (4H, m), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz),  $m/z = 419, 421$ .

(実施例359) S-212の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4,5-トリクロロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-212を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.44 (1H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 2.89 (2H, t, J=7.3Hz), 2.41-2.55 (2H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 1.43-1.56 (4H, m), 1.35 (3H, d, J=6.6Hz),  $m/z = 431, 433$ .

(実施例360) S-213の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4,5-トリクロロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-213を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.44 (1H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q, J=6.6Hz), 2.88 (2H, t, J=7.3Hz), 2.39-2.53 (2H, m), 1.63-1.71 (2H, m), 1.28-1.52 (6H, m), 1.34 (3H, d, J

= 6.6 Hz),  $m/z$  = 445, 447.

(実施例361) S-214の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4,5-トリクロロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘプタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-214を合成した。

400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR 7.44 (1H, s), 7.21-7.26 (2H, m), 6.87-6.91 (2H, m), 6.76-6.80 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q,  $J$  = 6.6 Hz), 2.89 (2H, t,  $J$  = 7.3 Hz), 2.39-2.53 (2H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 1.39-1.48 (4H, m), 1.25-1.37 (6H, m), 1.35 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz),  $m/z$  = 459, 461.

(実施例362) S-215の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4,5-トリクロロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-215を合成した。

400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR 7.44 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.24 (1H, dd,  $J$  = 8.0 Hz,  $J$  = 8.0 Hz), 6.87-6.90 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q,  $J$  = 6.6 Hz), 2.89 (1H, t,  $J$  = 7.3 Hz), 2.38-2.52 (2H, m), 1.64-1.71 (2H, m), 1.40-1.50 (4H, m), 1.35 (3H, d,  $J$  = 6.6 Hz), 1.25-1.35 (6H, m),  $m/z$  = 473, 735.

(実施例363) S-216の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4,5-トリクロロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-216を合成した。

400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR 8.20 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.8

5-7.88 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.64  
(1H, d,  $J=7.1$  Hz), 7.45-7.52 (3H, m), 7.43 (1  
H, s), 7.29 (1H, s), 4.63 (1H, q,  $J=6.5$  Hz), 2.  
90-3.05 (2H, m), 2.64-2.80 (2H, m), 1.81-1.  
5 89 (2H, m), 1.52 (3H, d,  $J=6.5$  Hz),  $m/z=423$ ,  
425.

(実施例364) S-217の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4,5-トリ  
クロロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブ  
10 ロモヘキサン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、  
(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同  
様な方法にてS-217を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.17 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.8  
6-7.88 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.66  
15 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.44 (1  
H, s), 7.23 (1H, s), 4.65 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.  
86 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.51-2.66 (2H, m), 1.3  
0-1.73 (8H, m), 1.52 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=$   
465, 467.

20 (実施例365) S-218の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4,5-トリ  
クロロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブ  
25 ロモヘプタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、  
(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同  
様な方法にてS-218を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.17 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.8  
6-7.88 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.68  
(1H, d,  $J=6.6$  Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.43 (1  
H, s), 7.24 (1H, s), 4.66 (1H, q,  $J=6.4$  Hz), 2.

8.7 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 1.25-1.70 (10H, m), 1.53 (3H, d,  $J=6.4$  Hz),  $m/z=423, 425$ .

(実施例366) S-219の合成

- 5 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,4,5-トリクロロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオクタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-219を合成した。
- 10 400MHz- $^1$ H-NMR 8.17 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.86-7.89 (1H, m), 7.75 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.68 (1H, bs), 7.45-7.53 (3H, m), 7.44 (1H, s), 7.24 (1H, s), 4.67 (1H, bs), 2.88 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 1.23-1.71 (15H, m),
- 15  $m/z=493, 495$ .

(実施例367) S-220の合成

- S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-220を合成
- 20 した。 $m/z=402$ .

(実施例368) S-221の合成

- S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-221を合成し
- 25 た。

400MHz- $^1$ H-NMR 7.71 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 6.98 (1H, dd,  $J=9.0$  Hz,  $J=2.4$  Hz), 6.87-6.89 (2H, m), 6.77 (1H, ddd,  $J=8.0$  Hz,  $J=2.4$  Hz,  $J=1.0$  Hz), 4.06 (2H, q,  $J=6.9$

Hz), 3.80 (3H, s), 3.28 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.45-2.61 (2H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 1.44 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.35 (3H, d,  $J=6.9$  Hz),  $m/z=416$ .

5 (実施例369) S-222の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-222を合成した。

10 400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.23 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 6.99 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz,  $J=2.4$  Hz), 6.87-6.90 (2H, m), 6.76-6.77 (1H, m), 4.03-4.11 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 3.27 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 2.41-2.54 (2H, m), 1.74-1.82 (2H, m), 1.41-1.56 (4H, m), 1.44 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.34 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=430$ .

(実施例370) S-223の合成

20 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-223を合成した。

25 400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.73 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.20-7.25 (2H, m), 6.99 (1H, dd,  $J=8.8$  Hz,  $J=2.4$  Hz), 6.88-6.90 (2H, m), 6.77 (1H, ddd,  $J=8.3$  Hz,  $J=2.4$  Hz,  $J=1.0$  Hz), 4.06 (2H, q,  $J=7.0$  Hz), 3.81 (3H, s), 3.73 (1H, q,  $J=6.0$  Hz), 3.27 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2.40-2.53 (2H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 1.25-1.53 (6H, m), 1.44 (3H,

t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.35 (3H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ),  $m/z=44$   
4.

(実施例371) S-224の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-  
5 2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,  
7-ジブロモヘプタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-224を合成  
した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.72 (1H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.2  
5 (1H, dd,  $J=6.9\text{ Hz}$ ,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J$   
10  $=2.4\text{ Hz}$ ), 6.98 (1H, dd,  $J=9.0\text{ Hz}$ ,  $J=2.4\text{ Hz}$ ),  
6.78-6.82 (1H, m), 4.06 (3H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.  
82 (3H, s), 3.79-3.85 (1H, m), 3.27 (2H, t,  $J$   
 $=7.3\text{ Hz}$ ), 2.43-2.56 (2H, m), 1.73-1.80 (2H,  
m), 1.18-1.57 (11H, m), 1.44 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$   
15 z),  $m/z=458$ .

(実施例372) S-225の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-  
2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,  
8-ジブロモオクタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-225を合成  
20 した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.23 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.2  
1-7.24 (2H, m), 6.99 (1H, dd,  $J=8.8\text{ Hz}$ ,  $J=2.$   
7 Hz), 6.87-6.91 (2H, m), 6.76-6.80 (1H, m),  
4.06 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.75 (1  
25 H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 3.28 (2H, t,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 1.99  
-2.53 (2H, m), 1.74-1.81 (2H, m), 1.24-1.4  
8 (10H, m), 1.44 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 1.37 (3H,  
d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=472$ .

(実施例373) S-226の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-2-メルカプトベンゾアゾールに、かつ(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-226を合成した。 $m/z=408$ 、

5 (実施例374) S-227の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-2-メルカプトベンゾアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、  
10 ほぼ同様な方法にてS-227を合成した。 $m/z=422$ 、

(実施例375) S-228の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-2-メルカプトベンゾアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミン  
15 を、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-228を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.18 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.84-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.44-7.52 (3H, m), 7.20 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, dd,  $J=9.0\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 4.63 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.05 (2H, q,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 3.28 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 2.55-2.69 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 1.63-1.72 (2H, m), 1.50 (3  
20 H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.43 (3H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ),  $m/z=436$ 、

(実施例376) S-229の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-2-メルカプトベンゾアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5



ージブロモペンタン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-229を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
 5 3-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.72  
 (1H, d, J=8.8Hz), 7.64 (1H, d, J=7.3Hz), 7.  
 44-7.52 (3H, m), 7.20 (1H, d, J=2.4Hz), 6.9  
 8 (1H, dd, J=9.0Hz, J=2.7Hz), 4.62 (1H, q, J  
 =6.5Hz), 4.06 (2H, q, J=7.0Hz), 3.27 (2H, t,  
 10 J=7.3Hz), 2.52-2.65 (2H, m), 1.70-1.82 (2  
 H, m), 1.49 (3H, d, J=6.5Hz), 1.44 (3H, t, J=  
 7.0Hz), 1.41-1.60 (4H, m), m/z=450.

(実施例377) S-230の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-  
 15 2-メルカプトベンゾアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-  
 ージブロモヘキサン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミ  
 ンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、  
 ほぼ同様な方法にてS-230を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.5Hz), 7.8  
 20 2-7.88 (1H, m), 7.71-7.75 (2H, m), 7.66 (1H,  
 d, J=7.0Hz), 7.41-7.53 (3H, m), 7.20 (1H, d,  
 J=2.7Hz), 6.98 (1H, dd, J=8.8Hz, J=2.7Hz),  
 4.64 (1H, q, J=6.4Hz), 4.05 (2H, q, J=7.0Hz),  
 3.26 (2H, t, J=7.3Hz), 2.50-2.64 (2H, m), 1.  
 25 73-1.81 (2H, m), 1.30-1.55 (6H, m), 1.51 (3  
 H, d, J=6.4Hz), 1.43 (3H, t, J=7.0Hz), m/z=  
 464

(実施例378) S-231の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-

2-メルカプトベンゾアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 7-ジブロモヘプタン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-231を合成した。

5 400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.15 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.86-7.88 (1H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 6.98 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.4 Hz), 4.72 (1H, q, J=6.4 Hz), 4.05 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.25 (2H, t, J=7.3 Hz),  
10 2.52-2.66 (2H, m), 1.64-1.82 (2H, m), 1.59 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.43 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.03-1.68 (8H, m), m/z=478.

(実施例379) S-232の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを6-エトキシ-  
15 2-メルカプトベンゾアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 8-ジブロモオクタン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-232を合成した。

400 MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.86-7.88 (1H, m), 7.68-7.76 (3H, m), 7.45-7.53 (3H, m), 7.21 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.98 (1H, dd, J=8.8 Hz, J=2.4 Hz), 4.67 (1H, q, J=6.4 Hz), 4.06 (2H, q, J=7.0 Hz), 3.27 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m),  
20 1.54 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.43 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.20-1.60 (10H, m), m/z=492.

(実施例380) S-233の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 4-ジクロロチオフェノールにかつ、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチル

アミンを (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、  
ほぼ同様な方法にて S - 233 を合成した。  $m/z = 375$ 。

(実施例 381) S - 234 の合成

S - 1 の合成法にて用いた 2, 5 - ジメチルチオフェノールを 2, 4 - ジクロ  
5 ロチオフェノールにかつ、1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを 1, 3 - ジブロモブ  
ロパン、(R) - (+) - 3 - メトキシ -  $\alpha$  - ベンジルメチルアミンを、(R)  
- (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方  
法にて S - 234 を合成した。

400 MHz -  $^1\text{H}$ -NMR 8.18 (1H, d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ ), 7.8  
10 4 - 7.89 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ ), 7.63  
(1H, d,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 7.45 - 7.56 (3H, m), 7.34 -  
7.56 (1H, m), 7.33 - 7.34 (2H, m), 4.62 (1H, q,  
 $J = 6.6 \text{ Hz}$ ), 2.88 - 3.04 (2H, m), 2.63 - 2.78 (2  
H, m), 1.79 - 1.87 (2H, m), 1.50 (3H, d,  $J = 6.6$   
15 Hz),  $m/z = 389$ 。

(実施例 382) S - 235 の合成

S - 1 の合成法にて用いた 2, 5 - ジメチルチオフェノールを 2, 4 - ジクロ  
ロチオフェノールにかつ、1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを 1, 4 - ジブロモブ  
タン、(R) - (+) - 3 - メトキシ -  $\alpha$  - ベンジルメチルアミンを、(R) -  
20 (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法  
にて S - 235 を合成した。

400 MHz -  $^1\text{H}$ -NMR 8.18 (1H, d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ ), 7.8  
6 - 7.88 (1H, m), 7.75 (1H, bs), 7.67 (1H, bs),  
7.45 - 7.53 (3H, m), 7.35 - 7.36 (1H, m), 7.13  
25 - 7.14 (2H, m), 4.61 - 4.69 (1H, m), 2.84 - 2.8  
9 (2H, m), 2.52 - 2.68 (2H, m), 1.48 - 1.73 (7H,  
m),  $m/z = 403$ 。

(実施例 383) S - 236 の合成

S - 1 の合成法にて用いた 2, 5 - ジメチルチオフェノールを 2, 4 - ジクロ

ロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 5-ジブロモヘンタン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-236を合成した。

5 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.18 (1H, d, J=8.0Hz), 7.86-7.88 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.65 (1H, d, J=7.1Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.35-7.37 (1H, m), 7.14-7.16 (2H, m), 4.64 (1H, q, J=6.4Hz), 2.87 (2H, t, J=7.3Hz), 2.51-2.64 (2H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 1.42-1.58 (4H, m), 1.51 (3H, d, J=6.4Hz), m/z=417.

(実施例384) S-237の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 5-ジクロロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 3-ジブロモプロパン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-237を合成した。

15 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.20 (1H, d, J=8.0Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.66 (1H, d, J=7.1Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J=8.5Hz, J=2.4Hz), 4.62 (1H, q, J=6.6Hz), 2.90-3.06 (2H, m), 2.62-2.80 (2H, m), 1.86 (2H, tt, J=7.0Hz, J=7.0Hz), 1.50 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=389.

25 (実施例385) S-238の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2, 5-ジクロロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 6-ジブロモヘキサン, (R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方

法にてS-238を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.18 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
5-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.0Hz), 7.64  
(1H, d, J=6.8Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.23-  
5 7.26 (1H, m), 7.14 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1  
H, dd, J=8.6Hz, J=2.4Hz), 4.63 (1H, q, J=6.  
5Hz), 2.87 (2H, t, J=7.3Hz), 2.51-2.64 (2H,  
m), 1.68 (1H, tt, J=7.3Hz, J=7.3Hz), 1.30-  
1.56 (6H, m), 1.50 (3H, d, J=6.5Hz), m/z=43  
10 1.

(実施例386) S-239の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,5-ジクロ  
ロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,7-ジブロモヘ  
ブタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)  
15 -(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方  
法にてS-239を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
6-7.88 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.0Hz), 7.70  
(1H, d, J=7.1Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.23 (1  
20 H, s), 7.14 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, d, J=  
2.4Hz, J=6.3Hz), 4.68 (1H, q, J=6.4Hz), 2.  
87 (2H, t, J=7.3Hz), 2.50-2.65 (2H, m), 1.6  
6 (2H, tt, J=7.3Hz, 7.3Hz), 1.55 (3H, d, J=6.  
4Hz), 1.05-1.60 (8H, m), m/z=445.

25 (実施例387) S-240の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2,5-ジクロ  
ロチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,8-ジブロモオ  
クタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを, (R)  
-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方

法にてS-240を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.3Hz), 8.8  
5-8.88 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=8.3Hz), 7.70  
(1H, d, J=7.1Hz), 7.45-7.54 (3H, m), 7.24 (1  
H, s), 7.14 (1H, d, J=2.4Hz), 7.02 (1H, dd, J  
=8.5Hz, J=2.4Hz), 4.69 (1H, q, J=6.5Hz), 2.  
86 (2H, t, J=6.8Hz), 2.51-2.65 (2H, m), 1.6  
6 (2H, tt, J=6.8Hz, J=6.8Hz), 1.55 (3H, d, J  
=6.5Hz), 1.03-1.55 (10H, m), m/z=459.

10 (実施例388) S-241の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-トリフルオ  
ロメトキシチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジ  
ルメチルアミンを(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞ  
れ変換し、ほぼ同様な方法にてS-241を合成した。m/z=391。

15 (実施例389) S-242の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-トリフルオ  
ロメトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジ  
ブロモプロパン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、  
(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同  
20 様な方法にてS-242を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16-8.20 (1H, m), 7.82-7.  
89 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.62 (1H,  
d, J=6.6Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.27-2.30  
(2H, m), 7.08-7.11 (2H, m), 4.61 (1H, q, J=6.  
25 6Hz), 2.88-3.05 (2H, m), 2.61-2.76 (2H, m),  
1.77-1.85 (2H, m), 1.49 (3H, d, J=6.6Hz), m  
/z=405.

(実施例390) S-243の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-トリフルオ

ロメトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 7-ジ  
ブロモヘプタン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、  
(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同  
様な方法にてS-243を合成した。

- 5 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.10 (1H, d, J=8.3Hz), 7.7  
8-7.81 (1H, m), 7.66 (1H, d, J=8.3Hz); 7.57  
(1H, d, J=6.8Hz), 7.37-7.45 (3H, m), 7.21-  
7.24 (2H, m), 7.03-7.05 (2H, m), 4.55 (1H, q,  
J=6.6Hz), 2.80 (2H, t, J=7.3Hz), 2.41-2.5  
10 5 (2H, m), 1.49-1.57 (2H, m), 1.18-1.45 (8H,  
m), 1.42 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=461.

(実施例391) S-244の合成

- S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを4-トリフルオ  
ロメトキシチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 8-ジ  
15 ブロモオクタン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、  
(R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同  
様な方法にてS-244を合成した。

- 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.3Hz), 7.8  
5-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.0Hz), 7.65  
20 (1H, d, J=7.1Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.28-  
7.33 (2H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 4.64 (1H, q,  
J=6.6Hz), 2.87 (2H, t, J=7.4Hz), 2.49-2.6  
2 (2H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 1.46-1.55 (2H,  
m), 1.50 (3H, d, J=6.6Hz), 1.33-1.42 (2H, m),  
25 1.23-1.30 (6H, m), m/z=475.

(実施例392) S-245の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを2-クロロベン  
ジルメルカフタンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-245を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.33-7.38 (1H, m), 7.28-7.

3.1 (1H, m), 7.47-7.26 (3H, m), 6.87-6.88 (2  
H, m), 6.78 (1H, ddd,  $J=8.1\text{ Hz}$ ,  $J=2.4\text{ Hz}$ ,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.77 (2H, s), 3.70 (1H, q,  
5  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.57-2.73 (4H, m), 1.33 (3H, d,  $J$   
 $=6.5\text{ Hz}$ ),  $m/z=335$ .

(実施例393) S-246の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-クロロベン  
ジメルカプタンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモブ  
ロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-246を合成した。

10 400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.32-7.37 (2H, m), 7.14-7.  
25 (3H, m), 6.86-6.88 (2H, m), 6.77 (1H, ddd,  
 $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $J=2.7\text{ Hz}$ ,  $J=1.0\text{ Hz}$ ), 3.80 (5H, s),  
3.71 (1H, q,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.44-2.61 (4H, m), 1.  
70-1.78 (2H, m), 1.32 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z$   
15  $=349$ .

(実施例394) S-247の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-クロロベン  
ジメルカプタンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモベ  
ンタンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-247を合成した。

20 400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.32-7.36 (2H, m), 7.14-7.  
27 (3H, m), 6.88-6.89 (2H, m), 6.76-6.79 (1  
H, m), 3.81 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.73 (1H, q,  
 $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.38-2.51 (4H, m), 1.30-1.60 (6  
H, m), 1.35 (3H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ),  $m/z=377$ .

25 (実施例395) S-248の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-クロロベン  
ジメルカプタンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘ  
キサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-248を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.33-7.36 (2H, m), 7.14-7.



2.7 (3H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 6.74-6.79 (1  
H, m), 3.81 (5H, s), 3.72 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 2.  
37-2.51 (4H, m), 1.56 (2H, tt,  $J=7.3$  Hz,  $J=7.$   
3 Hz), 1.40-1.49 (2H, m), 1.20-1.38 (4H, m),  
5 1.34 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=391$ .

(実施例396) S-249の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-クロロベン  
ジルメルカプタンにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチル  
アミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換  
10 し、ほぼ同様な方法にてS-249を合成した。

400 MHz  $^1$ H-NMR 8.16 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.8  
5-7.87 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.65  
(1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.24-  
7.34 (2H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 4.60 (1H, q,  
15  $J=6.6$  Hz), 3.77 (2H, s), 2.63-2.78 (4H, m),  
1.48 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m/z=355$ .

(実施例397) S-250の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-クロロベン  
ジルメルカプタンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモブ  
20 ロパン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-  
(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方  
法にてS-250を合成した。

400 MHz  $^1$ H-NMR 8.16 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.8  
4-7.88 (1H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.63  
25 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.44-7.52 (3H, m), 7.28-  
7.34 (2H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 4.62 (1H, q,  
 $J=6.6$  Hz), 3.79 (2H, s), 2.45-2.72 (4H, m),  
1.75-1.81 (2H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  $m$   
 $/z=369$ .

## (実施例398) S-251の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-クロロベンジルメルカプタンに変換し、ほぼ同様な方法にてS-251を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.21-7.26 (3H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 6.85-6.87 (2H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.68 (1H, q, J=6.6Hz), 3.58 (2H, d, J=2.0Hz), 2.49-2.67 (4H, m), 1.33 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=335.

## (実施例399) S-252の合成

10 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-クロロベンジルメルカプタンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-252を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 7.19-7.27 (5H, m), 6.85-6.87 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.69 (1H, q, J=6.6Hz), 3.63 (2H, s), 2.35-2.59 (4H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 1.32 (3H, d, J=6.6Hz), m/z=349.

## (実施例400) S-253の合成

20 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-クロロベンジルメルカプタンにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-253を合成した。m/z=355.

## (実施例401) S-254の合成

25 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-クロロベンジルメルカプタンにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-254を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=2.1Hz), 7.8

5-7.88 (1H, m), 7.73-7.75 (1H, d,  $J=8.1$  Hz),  
7.62 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 7.45-7.53 (3H, m), 7.  
17-7.25 (4H, m), 4.60 (1H, q,  $J=6.6$  Hz), 3.6  
1 (2H, s), 2.55-2.71 (2H, m), 2.37-2.48 (2H,  
5 m), 1.70-1.78 (2H, m), 1.48 (3H, d,  $J=6.6$  Hz),  
 $m/z=369$ .

(実施例402) S-255の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-キノリンチ  
オールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタンにそれ  
10 ぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-255を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.83-7.88 (2H, m), 7.69 (1  
H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.59-7.63 (1H, m), 7.37-7.  
41 (1H, m), 7.15-7.24 (2H, m), 6.86-6.90 (2  
H, m), 6.73-6.78 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.73  
15 (1H, q,  $J=6.8$  Hz), 3.30 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.  
47-2.61 (2H, m), 1.58-1.84 (4H, m), 1.33 (3  
H, d,  $J=6.8$  Hz),  $m/z=366$ .

(実施例403) S-256の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-キノリンチ  
20 オールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタンにそ  
れぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-256を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.90 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.8  
5 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.67-6.70 (1H, m), 7.60  
-7.64 (1H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.22 (1H,  
25 dd,  $J=6.2$  Hz,  $J=6.2$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J=8.4$  Hz),  
6.86-6.90 (2H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 3.  
80 (3H, s), 3.74 (1H, q,  $J=6.4$  Hz), 3.32 (2H,  
t,  $J=7.4$  Hz), 2.40-2.55 (2H, m), 1.76 (2H, t,  
t,  $J=7.4$  Hz,  $J=7.4$  Hz), 1.44-1.59 (4H, m), 1.

34 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ),  $m/z=380$ .

(実施例404) S-257の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-キノリンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-257を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 7.91 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 7.85 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.70 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.61-7.64 (1H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.23 (1H, dd,  $J=8.0\text{ Hz}$ ,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.18 (1H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 6.88-6.90 (2H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.74 (1H, q,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.34 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.41-2.54 (2H, m), 1.78 (2H, tt,  $J=7.2\text{ Hz}$ ,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.41-1.54 (4H, m), 1.35 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ),  $m/z=394$ .

15 (実施例405) S-258の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-キノリンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,4-ジブロモブタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-258を合成した。

400MHz- $^1\text{H}$ -NMR 8.18 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.83-7.87 (3H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.65-7.70 (2H, m), 7.56-7.60 (1H, m), 7.43-7.52 (3H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 7.17 (1H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 4.65 (1H, q,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.32 (2H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.59-2.75 (2H, m), 1.67-1.87 (4H, m), 1.49 (3H, d,  $J=6.4\text{ Hz}$ ),  $m/z=386$ .

(実施例406) S-259の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-キノリンチ

オールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,5-ジブロモペンタン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-259を合成した。

5 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=8.0Hz), 7.83-7.92 (3H, m), 7.58-7.74 (4H, m), 7.37-7.52 (4H, m), 7.18 (1H, d, J=8.4Hz), 4.63 (1H, q, J=6.4Hz), 3.32 (2H, t, J=7.4Hz), 2.54-2.66 (2H, m), 1.40-1.82 (6H, m), 1.49 (3H, d, J=6.4Hz), m/z=400.

(実施例407) S-260の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを2-キノリンチオールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,6-ジブロモヘキサン、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-260を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.17 (1H, d, J=8.4Hz), 7.37-7.82 (11H, m), 7.18 (1H, d, J=8.8Hz), 4.60-4.70 (1H, m), 3.30 (2H, t, J=7.4Hz), 2.46-2.83 (4H, m), 1.20-1.77 (9H, m), m/z=414.

(実施例408) S-261の合成

S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メチルチオフェノールにかつ、(R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-261を合成した。

400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.13-8.16 (1H, m), 7.83-7.89 (1H, m), 7.72 (1H, d, J=8.4Hz), 7.62 (1H, d, J=6.8Hz), 7.41-7.52 (3H, m), 7.21 (2H, d, J=8.0Hz), 7.02-7.05 (2H, m), 4.61 (1H, q, J

=6.8 Hz), 3.02 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.71-2.82 (2H, m), 2.29 (3H, s), 1.48 (3H, d, J=6.8 Hz), m/z=321.

(実施例409) S-262の合成

- 5 S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを4-メチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,3-ジブロモプロパン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-262を合成した。

- 10 400MHz-<sup>1</sup>H-NMR 8.16 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.83-7.88 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.44-7.51 (3H, m), 7.21 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.04-7.07 (2H, m), 4.59 (1H, q, J=6.8 Hz), 2.85-2.96 (2H, m), 2.61-2.74  
15 (2H, m), 2.30 (3H, s), 1.79 (2H, t, J=7.1 Hz, J=7.1 Hz), 1.47 (3H, d, J=6.8 Hz), m/z=335,

(実施例410) S-263の合成

- S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-フルオロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,  
20 5-ジブロモペンタン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-263を合成した。m/z=424

(実施例411) S-264の合成

- S-1の合成法にて用いた2,5-ジメチルチオフェノールを5-フルオロ-2-メルカプトベンゾチアゾールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1,  
25 6-ジブロモヘキサン, (R)-(+)-3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R)-(+)-1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-264を合成した。m/z=438

(実施例412) S-265の合成

K-2117 (塩酸塩) 110 mg (0.267 mmol) を、特級トルエン 2.2 ml に溶解させ室温にて、m-クロロ過安息香酸 56.0 mg (0.325 mmol) を添加し同温度にて1時間攪拌した。

TLCにて反応終了を確認した後、室温にて飽和炭酸水素ナトリウム、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液をそれぞれ注加し、クロロホルム、飽和食塩水にて分液抽出及び、洗浄を行い、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。さらに得られた有機層を減圧下にて濃縮し、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, クロロホルム/メタノール=150/1) にて精製し薄黄色透明シロップ状の化合物 S-265 を (82 mg, 0.214 mmol, y. 78.3%) 得た。m/z = 391.

(実施例 413) S-266 の合成

K-2117 (塩酸塩) 500 mg (0.121 mmol) を、特級トルエン 20 ml に溶解させ室温にて、m-クロロ過安息香酸 58.0 mg (0.336 mmol) を添加し同温度にて8時間攪拌した。TLCにて反応終了を確認した後、室温にて飽和炭酸水素ナトリウム、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液をそれぞれ注加し、クロロホルム、飽和食塩水にて分液抽出及び、洗浄を行い、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥させた。さらに得られた有機層を減圧下にて濃縮し、残差をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5 g, クロロホルム/メタノール=150/1) にて精製し薄黄色透明シロップ状の化合物 S-266 を (2.8 mg, 0.0686 mmol, y. 56.7%) 得た。m/z = 408.

(実施例 414) F-8 の合成

2,5-ジクロロチオフェノール (5 g) をアセトニトリル 100 ml に溶解した。0℃にて攪拌しながら N-(2-ブロモエチル) フタルイミド (7.8 g) を加えた。さらに、炭酸カリウム (4.04 g) を加えた。1時間後、水を加え酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過濃縮した。得られた結晶をクロロホルム洗浄し、8.28 g の N-(2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチル) フタルイミド (F-8) を得た。MS m/z : 351 (M<sup>+</sup>)

(実施例 415) F-37 の合成

N-(2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチル)フタルイミド (F-8) (7.06 g) をエタノール 120 ml に加え更に、ヒドラジン 1 水和物 (6.9 ml) を加え 1.5 時間加熱還流した。室温とし水を加え、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー精製 (クロロホルム：メタノール=20:1) し、4.29 g の 2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-37) を得た。MS  $m/z$ : 221 ( $M^+$ )

(実施例 416) F-12 の合成

2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-37) (250 mg)、3'-メトキシアセトフェノン (0.15 ml) を混合し、チタニウムテトライソプロポキシド (0.4 ml) を加え、3 時間攪拌した。反応液にエタノール 3 ml を加え、更に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (43 mg) を加えた。温度を室温とし、1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチル、水を加え不溶物を濾別した。有機層を飽和食塩水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー精製 (クロロホルム：メタノール=50:1) し、146 mg の (±)-N-(1-(3-メトキシフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-12) を得た。MS  $m/z$ : 355 ( $M^+$ )

(実施例 417) F-13 の合成

F-12 の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに 3', 4'-ジメトキシアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-13) を得た。MS  $m/z$ : 385 ( $M^+$ )

(実施例 418) F-14 の合成

F-12 の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに 3'-メチルアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-メチルフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-14) を得た。MS  $m/z$ : 339 ( $M^+$ )

(実施例 419) F-15 の合成



F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに4'-メチルアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(4-メチルフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-15)を得た。MS  $m/z$ : 339 ( $M^+$ )。

5 (実施例420) F-16の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3', 4', 5'-トリメトキシアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-16)を得た。MS  $m/z$ : 415 ( $M^+$ )。

10 (実施例421) F-17の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに4'-ヒドロキシアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(4-ヒドロキシフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-17)を得た。MS  $m/z$ : 341 ( $M^+$ )。

15 (実施例422) F-18の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-(トリフルオロメチル)アセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-18)を得た。MS  $m/z$ : 393 ( $M^+$ )。

20 (実施例423) F-21の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに4'-ヒドロキシ-3'-メトキシアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-21)を得た。MS  $m/z$ : 371 ( $M^+$ )。

25 (実施例424) F-22の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに4'-ブロモアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(4-ブロモフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-

− 2 2) を得た。MS  $m/z$  : 405 ( $M^+$ )。

(実施例 4 2 5) F − 2 3 の合成

F − 1 2 の合成と同様にして、3' − メトキシアセトフェノンのかわりに3' − ブロモアセトフェノンを用いて反応し、(±) − N − (1 − (3 − ブロモフェニル) エチル) − 2 − (2', 5' − ジクロロフェニルチオ) エチルアミン (F − 2 3) を得た。MS  $m/z$  : 405 ( $M^+$ )。

(実施例 4 2 6) F − 2 4 の合成

F − 1 2 の合成と同様にして、3' − メトキシアセトフェノンのかわりに2' − ブロモアセトフェノンを用いて反応し、(±) − N − (1 − (2 − ブロモフェニル) エチル) − 2 − (2', 5' − ジクロロフェニルチオ) エチルアミン (F − 2 4) を得た。MS  $m/z$  : 405 ( $M^+$ )。

(実施例 4 2 7) F − 2 9 の合成

F − 1 2 の合成と同様にして、3' − メトキシアセトフェノンのかわりに3', 4' − ジヒドロキシアセトフェノンを用いて反応し、(±) − N − (1 − (3, 4 − ジヒドロキシフェニル) エチル) − 2 − (2', 5' − ジクロロフェニルチオ) エチルアミン (F − 2 9) を得た。MS  $m/z$  : 357 ( $M^+$ )。

(実施例 4 2 8) F − 3 0 の合成

F − 1 2 の合成と同様にして、3' − メトキシアセトフェノンのかわりに2', 5' − ジクロロアセトフェノンを用いて反応し、(±) − N − (1 − (2, 5 − クロロフェニル) エチル) − 2 − (2', 5' − ジクロロフェニルチオ) エチルアミン (F − 3 0) を得た。MS  $m/z$  : 395 ( $M^+$ )。

(実施例 4 2 9) F − 3 1 の合成

F − 1 2 の合成と同様にして、3' − メトキシアセトフェノンのかわりに3' − フルオロ − 4' − メトキシアセトフェノンを用いて反応し、(±) − N − (1 − (3 − フルオロ − 4 − メトキシフェニル) エチル) − 2 − (2', 5' − ジクロロフェニルチオ) エチルアミン (F − 3 1) を得た。MS  $m/z$  : 373 ( $M^+$ )。

(実施例 4 3 0) F − 3 5 の合成

F − 1 2 の合成と同様にして、3' − メトキシアセトフェノンのかわりに3'

ー (トリフルオロメトキシ) アセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1- (3-トリフルオロメトキシフェニル) エチル) -2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ) エチルアミン (F-35) を得た。MS  $m/z$ : 409 ( $M^+$ )。

5 (実施例431) F-48の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3', 4'-ジメチルアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3, 4-ジメチルフェニル) エチル) -2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ) エチルアミン (F-48) を得た。MS  $m/z$ : 353 ( $M^+$ )。

10 (実施例432) F-49の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに2'-クロロアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(2-クロロフェニル) エチル) -2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ) エチルアミン (F-49) を得た。MS  $m/z$ : 359 ( $M^+$ )。

15 (実施例433) F-50の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-クロロアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-クロロフェニル) エチル) -2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ) エチルアミン (F-50) を得た。MS  $m/z$ : 359 ( $M^+$ )。

20 (実施例434) F-51の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに4'-クロロアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(4-クロロフェニル) エチル) -2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ) エチルアミン (F-51) を得た。MS  $m/z$ : 359 ( $M^+$ )。

25 (実施例435) F-52の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-フルオロアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-フルオロフェニル) エチル) -2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ) エチルアミン (F-52) を得た。MS  $m/z$ : 343 ( $M^+$ )。

## (実施例436) F-53の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに4'-フルオロアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(4-フルオロフェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン  
5 (F-53)を得た。MS  $m/z$ : 343 ( $M^+$ )。

## (実施例437) F-54の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに2',5'-ジメチルアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(2,5-ジメチルフェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン  
10 (F-54)を得た。MS  $m/z$ : 353 ( $M^+$ )。

## (実施例438) F-55の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに2',4'-ジメチルアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(2,4-ジメチルフェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン  
15 (F-55)を得た。MS  $m/z$ : 353 ( $M^+$ )。

## (実施例439) F-57の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに2',4'-ジクロロアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(2,4-ジクロロフェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン  
20 (F-57)を得た。MS  $m/z$ : 395 ( $M^+$ )。

## (実施例440) F-58の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3',4'-ジクロロアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3,4-ジクロロフェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン  
25 (F-58)を得た。

MS  $m/z$ : 395 ( $M^+$ )。

## (実施例441) F-63の合成

3'-ヒドロキシアセトフェノン (200 mg) をアセトニトリル 4 ml に溶解し、ヨウ化エチル (0.2 ml) と炭酸カリウム (347 mg) を加え 70℃

にて9時間撹拌した。9時間後、反応液に水と酢酸エチルを加え、分液した。有機層を、飽和食塩水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過濃縮した。得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）精製し204mgの3'-エトキシアセトフェノンを得た。F-12の合成と同様に、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-エトキシアセトフェノンを  
5 ノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-エトキシフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン（F-63）を得た。  
MS  $m/z$  : 369 ( $M^+$ )

（実施例442） F-64の合成

10 3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様に、ヨウ化エチルのかわりにヨウ化*n*-プロピルを用いて合成し、3'-*n*-プロポキシアセトフェノンを得た。F-12の合成と同様に、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-*n*-プロポキシアセトフェノンを  
15 用いて反応し、(±)-N-(1-(3-*n*-プロポキシフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン（F-64）を得た。MS  $m/z$  : 383 ( $M^+$ )。

（実施例443） F-65の合成

3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様に、ヨウ化エチルのかわりにヨウ化*n*-ブチルを用いて合成し、3'-*n*-ブトキシアセトフェノンを得た。F-12の合成と同様に、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-*n*-ブトキシアセトフェノ  
20 ンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-*n*-ブトキシフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン（F-65）を得た。MS  $m/z$  : 397 ( $M^+$ )。

（実施例444） K-2255の合成

3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様に、ヨウ化エチルのかわりに  
25 臭化*n*-ヘキシルを用いて合成し、3'-*n*-ヘキシルオキシアセトフェノンを得た。F-12の合成と同様に、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-*n*-ヘキシルオキシアセトフェノンを  
用いて反応し、(±)-N-(1-(3-*n*-ヘキシルオキシフェニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン（K-2255）を得た。MS  $m/z$  : 425 ( $M$

7)

(実施例 4 4 5) F-67 の合成

3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりに  
ヨウ化イソプロピルを用いて合成し、3'-イソプロポキシアセトフェノンを得  
た。F-12 の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-  
5 イソプロポキシアセトフェノンをういて反応し、(±)-N-(1-(3-イ  
ソプロポキシフェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)  
エチルアミン (F-67) を得た。MS  $m/z$ : 383 ( $M^+$ )

(実施例 4 4 6) F-68 の合成

10 3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりに  
ヨウ化ドデカンを用いて合成し、3'-ドデシルオキシアセトフェノンを得た。  
F-12 の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-  
n-ドデシルオキシアセトフェノンをういて反応し、(±)-N-(1-(3-  
n-ドデシルオキシフェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニル  
15 チオ)エチルアミン (F-68) を得た。MS  $m/z$ : 509 ( $M^+$ )

(実施例 4 4 7) F-69 の合成

3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりに  
ヨウ化イソブチルを用いて合成し、3'-イソブトキシアセトフェノンを得た。  
F-12 の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-  
20 イソブトキシアセトフェノンをういて反応し、(±)-N-(1-(3-イソブ  
トキシフェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチル  
アミン (F-69) を得た。MS  $m/z$ : 397 ( $M^+$ )

(実施例 4 4 8) K-2258 の合成

3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりに  
25 4-クロロベンジルブロミドを用いて合成し、3'-(4-クロロベンジルオキシ)  
アセトフェノンを得た。F-12 の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフ  
ェノンのかわりに3'-(4-クロロベンジルオキシ)アセトフェノンをういて  
反応し、(±)-N-(1-(3-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル)エ  
チル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (K-225

8) を得た。MS  $m/z$  : 465 ( $M^+$ )。

(実施例 449) F-71 の合成

3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりに  
2-クロロベンジルブロミドを用いて合成し、3'-(2-クロロベンジルオキシ)  
5 アセトフェノンを得た。F-12 の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフ  
ェノンのかわりに3'-(2-クロロベンジルオキシ)アセトフェノンを用いて  
反応し、(±)-N-(1-(3-(2-クロロベンジルオキシ)フェニル)エ  
チル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-71)  
を得た。MS  $m/z$  : 465 ( $M^+$ )。

10 (実施例 450) F-72 の合成

3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりに  
ベンジルブロミドを用いて合成し、3'-ベンジルオキシアセトフェノンを得た。  
F-12 の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-  
15 ベンジルオキシアセトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-ベン  
ジルオキシフェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エ  
チルアミン (F-72) を得た。MS  $m/z$  : 431 ( $M^+$ )。

(実施例 451) F-73 の合成

3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりに  
2,6-ジクロロベンジルブロミドを用いて合成し、3'-(2,6-ジクロロベ  
20 ンジルオキシ)アセトフェノンを得た。F-12 の合成と同様にして、3'-メ  
トキシアセトフェノンのかわりに3'-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)ア  
セトフェノンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-(2,6-ジクロロベ  
ンジルオキシ)フェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)  
エチルアミン (F-73) を得た。MS  $m/z$  : 501 ( $M^+$ )。

25 (実施例 452) K-2260 の合成

3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりに  
1-ブロモ-6-クロロヘキサンを用いて合成し、3'-(6-クロロヘキシル  
オキシ)アセトフェノンを得た。F-12 の合成と同様にして、3'-メトキシ  
アセトフェノンのかわりに3'-(6-クロロヘキシルオキシ)アセトフェノン

を用いて反応し、 $(\pm)\text{-N-(1-(3-(6-クロロヘキシルオキシ)-フェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン}$  (K-2260) を得た。MS  $m/z$ : 459 ( $M^+$ )。

(実施例453) F-75の合成

- 5 3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりに1-ブロモ-6-クロロヘキサンを用いて合成し、3'-(2-クロロエトキシ)アセトフェノンを得た。F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-(2-クロロエトキシ)アセトフェノンを用いて反応し、  
10  $(\pm)\text{-N-(1-(3-(2-クロロエトキシ)-フェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン}$  (F-75) を得た。MS  $m/z$ : 403 ( $M^+$ )。

(実施例454) F-76の合成

- 3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりに2-メチルベンジルブロミドを用いて合成し、3'-(2-メチルベンジル)アセトフェノンを得た。F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノ  
15 ンのかわりに3'-(2-メチルベンジル)アセトフェノンを用いて反応し、 $(\pm)\text{-N-(1-(3-(2-メチルベンジル)フェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン}$  (F-76) を得た。MS  $m/z$ : 445 ( $M^+$ )。

- 20 (実施例455) K-2268の合成

- 3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりに4-メチルベンジルブロミドを用いて合成し、3'-(4-メチルベンジルオキシ)アセトフェノンを得た。F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェ  
25 ンのかわりに3'-(4-メチルベンジルオキシ)アセトフェノンを用いて反応し、 $(\pm)\text{-N-(1-(3-(4-メチルベンジルオキシ)フェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン}$  (K-2268) を得た。MS  $m/z$ : 445 ( $M^+$ )。

(実施例456) F-78の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに2-



アセチル-5-メチルフランを用いて反応し、(±)-N-(1-(2-(5-メチル)フラニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-78) を得た。MS  $m/z$ : 329 ( $M^+$ )

(実施例457) F-79の合成

- 5 F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに2-アセチルフランを用いて反応し、(±)-N-(1-(2-フラニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-79) を得た。MS  $m/z$ : 315 ( $M^+$ )

(実施例458) F-80の合成

- 10 F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに2-アセチル-1-メチルピロールを用いて反応し、(±)-N-(1-(2-(1-メチル)ピコリル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-80) を得た。MS  $m/z$ : 328 ( $M^+$ )

(実施例459) F-81の合成

- 15 F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに2-アセチルチオフェンを用いて反応し、(±)-N-(1-(2-チエニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-81) を得た。MS  $m/z$ : 331 ( $M^+$ )

(実施例460) F-82の合成

- 20 F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3-アセチル-2, 5-ジメチルフランを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-(2, 5-ジメチル)フラニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-82) を得た。MS  $m/z$ : 343 ( $M^+$ )

(実施例461) F-83の合成

- 25 F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3-アセチルチオフェンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-チエニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン (F-83) を得た。MS  $m/z$ : 331 ( $M^+$ )

(実施例462) F-84の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに2-アセチル-5-メチルチオフェンを用いて反応し、(±)-N-(1-(2-(5-メチル)チエニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン(F-84)を得た。MS  $m/z$ : 345 ( $M^+$ )。

5 (実施例463) F-85の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3-アセチル-1-メチルピロールを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-(1-メチル)ピロリル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン(F-85)を得た。MS  $m/z$ : 329 ( $M^+$ )。

10 (実施例464) F-86の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに5-アセチル-2,4-ジメチルチアゾールを用いて反応し、(±)-N-(1-(5-(2,4-ジメチル)チアゾリル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン(F-86)を得た。MS  $m/z$ : 360 ( $M^+$ )。

15 (実施例465) F-90の合成

3'-エトキシアセトフェノンの合成と同様にして、ヨウ化エチルのかわりにシクロヘキシルメチルブロミドを用いて合成し、3'-(シクロヘキシルメトキシベンジルオキシ)アセトフェノンを得た。F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3'-(シクロヘキシルメトキシベンジルオキシ)アセトフェンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-(シクロヘキシルメトキシベンジルオキシ)フェニル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン(F-90)を得た。MS  $m/z$ : 437 ( $M^+$ )。

(実施例466) F-91の合成

25 F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに2-アセチルピリジンを用いて反応し、(±)-N-(1-(2-ピリジル)エチル)-2-(2',5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン(F-91)を得た。MS  $m/z$ : 327 ( $M^+$ )。

(実施例467) F-92の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3-アセチルピリジンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-ピリジル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン(F-92)を得た。MS  $m/z$ : 326 ( $M^+$ )。

5 (実施例468) F-93の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに4-アセチルピリジンを用いて反応し、(±)-N-(1-(4-ピリジル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン(F-93)を得た。MS  $m/z$ : 326 ( $M^+$ )。

10 (実施例469) F-94の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに2-アセチルピラジンを用いて反応し、(±)-N-(1-(2-ピラジル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン(F-94)を得た。MS  $m/z$ : 327 ( $M^+$ )。

15 (実施例470) F-95の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3-アセチル-2-(メチルアミノスルホニル)チオフェンを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-(2-メチルアミノスルホニル)チエニル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン(F-95)を得た。MS  $m/z$ : 425 ( $M^+$ )。

(実施例471) F-96の合成

F-12の合成と同様にして、3'-メトキシアセトフェノンのかわりに3-アセチルインドールを用いて反応し、(±)-N-(1-(3-インドリル)エチル)-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン(F-96)を得た。MS  $m/z$ : 364 ( $M^+$ )。

(実施例472) F-97の合成

ジ(4-トリフルオロメチル)ベンジルアミン(450mg)を塩化メチレン(10ml)に溶解し、そこへプロモ酢酸(186mg)を加えた。更に反応液にWSC, HCl(390mg)を加え、30分加熱還流した。室温とした後、

水、酢酸エチルで分液した。有機層を、飽和食塩水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥しろ過濃縮した。得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）精製し510mgのプロモ体を得た。プロモ体（500mg）をアセトニトリル（10ml）に溶解し、炭酸カリウム（763mg）  
5 (R) - (+) - 1 - (1-ナフチル) エチルアミン（0.18ml）を加え、さらに、ヨウ化テトラブチルアンモニウム（41mg）を加えて加熱還流した。2時間後室温とし、水、クロロホルムで分液し、有機層を飽和食塩水洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥しろ過濃縮した。得られた粗精製物をシリカゲルクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）精製し280mgのF-97を得た。MS  $m/z$  : 544 ( $M+1^+$ )  
10

(実施例473) F-98の合成

F-97の合成と同様にして、ジ（4-トリフルオロメチル）ベンジルアミンのかわりにジ（4-トリフルオロメトキシ）ベンジルアミンを用いて反応し、F-98を得た。MS  $m/z$  : 576 ( $M+1^+$ )

15 (実施例474) F-99の合成

F-97の合成と同様にして、プロモ酢酸のかわりに5-ブロモペンタン酸を用いて反応し、F-99を得た。MS  $m/z$  : 586 ( $M^+$ )

(実施例475) F-100の合成

F-97の合成と同様にして、ジ（4-トリフルオロメチル）ベンジルアミンのかわりにジ（4-クロロ）ベンジルアミンを用いて反応し、F-100を得た。MS  $m/z$  : 476 ( $M^+$ )  
20

(実施例476) F-101の合成

F-99の合成と同様にして、ジ（4-トリフルオロメチル）ベンジルアミンのかわりにジ（4-トリフルオロメトキシ）ベンジルアミンを用いて反応し、F-101を得た。MS  $m/z$  : 618 ( $M^+$ )  
25

(実施例477) F-102の合成

F-98の合成と同様にして、プロモ酢酸のかわりに4-ブロモ酪酸を用いて反応し、F-102を得た。MS  $m/z$  : 604 ( $M^+$ )

(実施例478) F-103の合成

F-98の合成と同様にして、ブロモ酢酸のかわりに6-ブロモヘキサン酸を用いて反応し、F-103を得た。MS  $m/z$  : 632 ( $M^-$ )。

(実施例479) F-104の合成

5 F-103の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンのかわりにジ(4-トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用いて反応し、F-104を得た。MS  $m/z$  : 600 ( $M^-$ )。

(実施例480) F-105の合成

10 F-101の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンのかわりにジ(4-クロロ)ベンジルアミンを用いて反応し、F-105を得た。MS  $m/z$  : 533 ( $M+1^-$ )。

(実施例481) F-106の合成

F-102の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンのかわりにジ(4-クロロ)ベンジルアミンを用いて反応し、F-106を得た。MS  $m/z$  : 505 ( $M+1^-$ )。

15 (実施例482) F-107の合成

F-99の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメチル)ベンジルアミンのかわりにジ(4-クロロ)ベンジルアミンを用いて反応し、F-107を得た。MS  $m/z$  : 519 ( $M+1^-$ )。

(実施例483) F-108の合成

20 F-98の合成と同様にして、ブロモ酢酸のかわりに8-ブロモオクタン酸を用いて反応し、F-108を得た。MS  $m/z$  : 660 ( $M^-$ )。

(実施例484) F-109の合成

25 F-108の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンのかわりにジ(4-トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用いて反応し、F-109を得た。MS  $m/z$  : 628 ( $M^+$ )。

(実施例485) F-110の合成

F-108の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンのかわりにジ(4-クロロ)ベンジルアミンを用いて反応し、F-110を得た。MS  $m/z$  : 561 ( $M+1^-$ )。

## (実施例486) F-111の合成

F-99の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメチル)ベンジルアミン  
のかわりにN-(4-トリフルオロメチルベンジル)-N-(3,4-ジクロロ  
ベンジル)アミンを用いて反応し、F-111を得た。MS  $m/z$ : 587 ( $M$   
5  $+1^+$ )。

## (実施例487) F-112の合成

F-103の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルア  
ミンのかわりにN-(4-トリフルオロメチルベンジル)-N-(3,4-ジク  
ロロベンジル)アミンを用いて反応し、F-112を得た  
10 MS  $m/z$ : 601 ( $M+1^+$ )。

## (実施例488) F-113の合成

F-97の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメチル)ベンジルアミン  
のかわりにN-(4-トリフルオロメチルベンジル)-N-(3,4-ジクロロ  
ベンジル)アミンを用いて反応し、F-113を得た。MS  $m/z$ : 544 ( $M$   
15  $^+$ )。

## (実施例489) F-114の合成

F-108の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルア  
ミンのかわりにN-(4-トリフルオロメチルベンジル)-N-(3,4-ジク  
ロロベンジル)アミンを用いて反応し、F-114を得た。MS  $m/z$ : 62  
20 8 ( $M^+$ )。

## (実施例490) F-115の合成

F-102の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルア  
ミンのかわりにN-(4-トリフルオロメチルベンジル)-N-(3,4-ジク  
ロロベンジル)アミンを用いて反応し、F-115を得た。MS  $m/z$ : 57  
25 2 ( $M^+$ )。

## (実施例491) F-116の合成

F-115の合成と同様にして、4-ブロモ酪酸のかわりに12-ブロモドデ  
カン酸を用いて反応し、F-116を得た。MS  $m/z$ : 684 ( $M^+$ )。

## (実施例492) F-117の合成

F-102の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンのかわりにジベンジルアミンを用いて反応し、F-117を得た。MS  $m/z$ : 450 ( $M^+$ )。

(実施例493) F-118の合成

5 F-103の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンのかわりにジベンジルアミンを用いて反応し、F-118を得た。MS  $m/z$ : 464 ( $M^+$ )。

(実施例494) F-119の合成

10 F-108の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルアミンのかわりにジベンジルアミンを用いて反応し、F-119を得た。MS  $m/z$ : 492 ( $M^+$ )。

(実施例495) F-120の合成

15 F-97の合成と同様にして、ジ(4-トリフルオメチル)ベンジルアミンのかわりにジベンジルアミンを用いて反応し、F-120を得た。MS  $m/z$ : 408 ( $M^+$ )。

(実施例496) S-267の合成

20 S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを4-tert-ブチルチオフェノールにかつ、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-267を合成した。 $m/z = 363$ 。

(実施例497) S-268の合成

25 S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを4-tert-ブチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 3-ジブロモプロパン、(R) - (+) - 3-メトキシ- $\alpha$ -ベンジルメチルアミンを、(R) - (+) - 1-(1-ナフチル)エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にてS-268を合成した。 $m/z = 377$ 。

(実施例498) S-269の合成

S-1の合成法にて用いた2, 5-ジメチルチオフェノールを4-tert-ブチルチオフェノールにかつ、1-ブロモ-2-クロロエタンを1, 4-ジブロ

モブタン, (R) - (+) - 3 - メトキシ -  $\alpha$  - ベンジルメチルアミンを, (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S - 269 を合成した。  $m/z = 391$ 。

(実施例 499) S - 270 の合成

- 5 S - 1 の合成法にて用いた 2, 5 - ジメチルチオフェノールを 4 - tert - ブチルチオフェノールにかつ、1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを 1, 5 - ジブロモペンタン, (R) - (+) - 3 - メトキシ -  $\alpha$  - ベンジルメチルアミンを, (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S - 270 を合成した。  $m/z = 405$ 。

- 10 (実施例 500) S - 271 の合成

- S - 1 の合成法にて用いた 2, 5 - ジメチルチオフェノールを 4 - tert - ブチルチオフェノールにかつ、1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを 1, 6 - ジブロモヘキサン, (R) - (+) - 3 - メトキシ -  $\alpha$  - ベンジルメチルアミンを, (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S - 271 を合成した。  $m/z = 419$ 。

(実施例 501) S - 272 の合成

- S - 1 の合成法にて用いた 2, 5 - ジメチルチオフェノールを 4 - tert - ブチルチオフェノールにかつ、1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを 1, 7 - ジブロモヘプタン, (R) - (+) - 3 - メトキシ -  $\alpha$  - ベンジルメチルアミンを, (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S - 272 を合成した。  $m/z = 433$ 。

(実施例 502) S - 273 の合成

- S - 1 の合成法にて用いた 2, 5 - ジメチルチオフェノールを 4 - tert - ブチルチオフェノールにかつ、1 - ブロモ - 2 - クロロエタンを 1, 8 - ジブロモオクタン, (R) - (+) - 3 - メトキシ -  $\alpha$  - ベンジルメチルアミンを, (R) - (+) - 1 - (1 - ナフチル) エチルアミンにそれぞれ変換し、ほぼ同様な方法にて S - 273 を合成した。  $m/z = 447$ 。

(実施例 503) S - 274 の合成

S - 265 の合成法にて用いた K - 2117 を K - 2027 に変換し、ほぼ同



様な方法にてS-274を合成した。 $m/z = 399$ 。

(実施例504) S-275の合成

S-265の合成法にて用いたK-2117をK-2076に変換し、ほぼ同様な方法にてS-275を合成した。 $m/z = 433$ 。

5 (実施例505) S-276の合成

K-2310の合成法にて用いた4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを4-ジメチルアミノベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-276を合成した。

(実施例506) S-277の合成

10 K-2310の合成法にて用いた4-メチルベンジルアミンを4-tert-ブチルベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを3,4-ジクロロベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-277を合成できる。

(実施例507) S-278の合成

15 K-2310の合成法にて用いた4-メチルベンジルアミンを4-ニトロベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを3,4-ジクロロベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-278を合成できる。

(実施例508) S-279の合成

20 K-2310の合成法にて用いた4-メチルベンジルアミンを3,4-ジクロロベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを4-ジメチルアミノベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-279を合成できる。

(実施例509) S-280の合成

25 K-2310の合成法にて用いた4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを3,4-ジメトキシベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-280を合成した。

(実施例510) S-281の合成

K-2310の合成法にて用いた4-メチルベンジルアミンを4-(トリフル

オロメチル) ベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドを3, 4-ジメトキシベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-281を合成した。

(実施例511) S-282の合成

- 5 K-2310の合成法にて用いた4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドを3, 4-ジメチルベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-282を合成できる。

(実施例512) S-283の合成

- 10 K-2310の合成法にて用いた4-メチルベンジルアミンを4-(トリフルオロメチル) ベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドを3, 4-ジメチルベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-283を合成した。

(実施例513) S-284の合成

- 15 K-2310の合成法にて用いた4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドを3, 4-メチレンジオキシベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-284を合成した。

(実施例514) S-285の合成

- 20 K-2310の合成法にて用いた4-メチルベンジルアミンを4-tert-ブチルベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドを4-tert-ブチルベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-285を合成した。

(実施例515) S-286の合成

- 25 K-2310の合成法にて用いた4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドを4-クロロベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-286を合成した。

(実施例516) S-287の合成

K-2310の合成法にて用いた4-メチルベンジルアミンを4-クロロベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ) ベンズアルデヒドを4-ピリジンカルボキシアレヒドに変換し、ほぼ同様な方法にてS-287を合成した。

## (実施例 517) S-288 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-メチルベンジルアミンを 4-(トリフル  
オロメチル)ベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアル  
デヒドを 4-ピリジンカルボキシアレヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて S-  
5 288 を合成した。

## (実施例 518) S-289 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-メチルベンジルアミンを 3,4-ジクロ  
ロベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを 4  
-フェニルベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて S-289 を合成で  
10 きる。

## (実施例 519) S-290 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-メチルベンジルアミンを 3,4-ジメチ  
ルベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを 4  
-フェニルベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて S-290 を合成で  
15 きる。

## (実施例 520) S-291 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-メチルベンジルアミンを 3,4-ジメト  
キシベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを  
4-フェニルベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて S-291 を合成  
20 できる。

## (実施例 521) S-292 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-メチルベンジルアミンを 3,4-ジクロ  
ロベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを 4  
-メチルチオベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて S-292 を合成  
25 できる。

## (実施例 522) S-293 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-メチルベンジルアミンを 3,4-ジメチ  
ルベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを 4  
-メチルチオベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて S-293 を合成

できる。

(実施例 5 2 3) S-294 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-メチルベンジルアミンを 3, 4-ジメトキシベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを  
5 4-メチルチオベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて S-294 を合成できる。

(実施例 5 2 4) S-295 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-メチルベンジルアミンを 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアル  
10 デヒドを 3-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて S-295 を合成できる。

(実施例 5 2 5) S-296 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを 3-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて  
15 S-296 を合成できる。

(実施例 5 2 6) S-297 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-メチルベンジルアミンを 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアル  
デヒドを 4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて  
20 S-297 を合成できる。

(実施例 5 2 7) S-298 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを 4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて  
S-298 を合成できる。

25 (実施例 5 2 8) S-299 の合成

K-2310 の合成法にて用いた 4-メチルベンジルアミンを 4-クロロベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを 5-メチル-2-チオフェネカルボキシア  
ルデヒドに変換し、ほぼ同様な方法にて S-299 を合成した。

## (実施例529) S-300の合成

K-2310の合成法にて用いた4-メチルベンジルアミンを4-(トリフル  
オロメチル)ベンジルアミンにかつ、4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアル  
デヒドを5-メチル-2-チオフェネカルボキシアルデヒドに変換し、ほぼ同様  
な方法にてS-300を合成した。

## (実施例530)

本発明の化合物のカルシウムレセプターに対する活性を測定した。測定は、  
Nemeth et al., PCT/US 95/13704 (国際公開WO 96/12697)  
の実施例4に記載の方法にしたがって実施した。簡単には、HEK293細胞に  
ヒトカルシウムレセプター遺伝子を含むプラスミドpHuPCaR4.0をトラ  
ンスフェクトし、この細胞にfluo-3を負荷した。負荷は、約5  $\mu$ Mのfluo-3/AMを含む、20 mM HEPESで緩衝化したダルベッコ改良イー  
グル培地中において、細胞を37°Cで1時間インキュベートすることにより行っ  
た。次に、1 mM  $\text{CaCl}_2$ および1 mM  $\text{MgCl}_2$ を含む、20 mM HE  
PESで緩衝化したハंक調整塩溶液で細胞をすすいだ。試験化合物を細胞に添  
加し、励起波長485 nmおよび放出波長540 nmを用いて蛍光を測定した。

結果を以下の表Iに示す。

20

25

表 1

化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2	13	46	0.93
6	7.6	52	0.48
8	1.9	53	1.6
10	1.0	56	0.28
12	1.2	59	1.02
14	2.9	62	0.509
16	0.55	65	0.524
18	0.75	68	0.65
20	3.2	71	0.27
22	0.31	74	7.2
24	0.44	77	1.0
26	1.8	80	0.464
28	1.6	83	1.0
30	0.071	88	3.2
32	0.051	93	0.11
34	0.71	103	0.3
36	0.21	106	0.064
38	0.98	109	0.27
40	5.1	112	0.078
42	0.14	117	0.2
44	0.15	123	0.1

化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
K-2003	0.29	K-2048	0.73
K-2004	0.42	K-2049	0.83
K-2005	0.43	K-2050	0.55
K-2006	0.77	K-2051	0.34
K-2007	0.47	K-2052	5.7
K-2008	0.86	K-2055	0.057
K-2010	0.14	K-2056	0.039
K-2011	0.21	K-2057	0.41
K-2012	0.87	K-2058	0.39
K-2015	0.49	K-2059	0.27
K-2016	0.36	K-2061	0.15
K-2017	0.36	K-2066	0.26
K-2018	0.33	K-2075	0.14
K-2027	0.39	K-2076	6.2
K-2030	0.049	K-2078	0.17
K-2033	0.35	K-2079	0.2
K-2034	0.061	K-2080	0.77
K-2035	0.22	K-2082	2.81
K-2040	0.08	K-2084	0.12
K-2041	0.1	K-2085	0.13
K-2045	0.87	K-2087	0.087
K-2046	0.14	K-2117	0.043
K-2047	0.13	K-2177	0.075

化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
K-2240	0.36	K-2267	0.014
K-2243	0.092	K-2268	0.089
K-2246	0.12	K-2269	0.071
K-2247	0.13	K-2270	0.14
K-2248	0.078	K-2271	0.14
K-2249	0.082	K-2272	0.052
K-2250	0.076	K-2273	0.16
K-2251	0.051	K-2274	1.2
K-2252	0.018	K-2275	0.27
K-2253	0.19	K-2276	0.064
K-2254	0.088	K-2277	0.93
K-2255	9.6	K-2278	2.50
K-2256	0.18	K-2279	0.63
K-2257	0.039	K-2280	0.27
K-2258	0.38	K-2281	0.43
K-2259	0.0024	K-2282	0.34
K-2260	0.096	K-2283	0.093
K-2261	0.026	K-2284	0.36
K-2262	0.084	K-2285	0.32
K-2263	0.11	K-2286	0.62
K-2264	0.016	K-2287	0.062
K-2265	0.061	K-2288	0.14
K-2266	0.036	K-2289	0.074



化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	化合物	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
K-2290	0.1	K-2306	1.85
K-2291	0.081	K-2309	0.066
K-2292	0.074	K-2310	0.059
K-2293	0.28	K-2311	0.053
K-2294	0.062	K-2312	0.08
K-2295	1.36	K-2314	0.29
K-2296	0.22	S-16	0.11
K-2297	0.23	S-52	0.16
K-2298	0.34	S-64	0.098
K-2299	0.15	S-69	0.31
K-2300	0.14	S-80	0.1
K-2301	0.8	S-165	0.15
K-2302	0.5	S-193	0.066
K-2303	0.35	S-201	0.18
K-2304	0.098	S-202	0.15
K-2305	0.11	S-265	0.91

## (実施例 531)

本発明の化合物をラットに投与し、血漿カルシウムイオン濃度および血清 P T H 濃度に及ぼす影響を試験した。試験は、本発明の化合物および対照化合物を正常雄性 S D 系ラット各 6 匹に経口で単回投与することにより行った。

- 5 第 1 群には、対照として 10% サイクロデキストリン溶液 2.5 ml/kg を投与した。第 2 群には、比較対照として、(R)-N-(3-(2-クロロフェニル)プロピル)-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン (KRN568) を 10% サイクロデキストリン水溶液に溶解して、30  $\mu$ mol/kg の用量で投与した。第 3 群には、本発明の化合物を 10% サイクロデキストリン水溶液に
- 10 溶解して、30  $\mu$ mol/kg の用量で投与した。ただし、表 2 において\*\*を付した化合物については、10% サイクロデキストリン水溶液の代わりに 1% C

MCナトリウム水溶液を用いた。

投与前、および投与後30分、1時間、2時間、4時間、8時間および24時間後（または表2に示される時間）に尾部先端より採血を行い、血漿 $Ca^{2+}$ および血清PTHを測定した。血清PTHの統計処理は第1群を対照としたSteel検定による多重比較によった。これらの結果を表2および図46-96に示す。

表 2

化合物	血漿 $\text{Ca}^{2+}$ (mmol/l)							
		0 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr
K-2027	平均	1.427	1.197	1.102	0.995	1.048	1.363	
	S.E.	0.010	0.053	0.027	0.027	0.024	0.013	
K-2052	平均	1.425	1.283	1.187	1.087	1.185		
	S.E.	0.015	0.012	0.007	0.016	0.006		
K-2087	平均	1.470	1.325	1.243	1.197	1.255		
	S.E.	0.008	0.015	0.009	0.012	0.008		
K-2240	平均	1.415	1.302	1.272	1.175	1.230		
	S.E.	0.009	0.038	0.022	0.027	0.003		
K-2247	平均	1.400	1.378	1.298	1.175	1.217		
	S.E.	0.016	0.014	0.018	0.018	0.016		
K-2250	平均	1.457	1.327	1.225	1.122	1.203		
	S.E.	0.014	0.030	0.022	0.010	0.019		
K-2255	平均	1.413	1.328	1.212	1.177	1.232		
	S.E.	0.020	0.013	0.019	0.009	0.012		
K-2258	平均	1.452	1.317	1.227	1.133	1.207		
	S.E.	0.009	0.015	0.026	0.031	0.014		
K-2262	平均	1.413	1.390	1.260	1.138	1.142		
	S.E.	0.020	0.009	0.021	0.017	0.020		
K-2263	平均	1.423	1.273	1.237	1.212	1.308		
	S.E.	0.011	0.028	0.024	0.016	0.011		
K-2264**	平均	1.403	1.335	1.203	1.013	0.998	1.182	1.240 <sup>a</sup>
	S.E.	0.015	0.019	0.019	0.019	0.021	0.027	0.017

化合物	血漿 $\text{Ca}^{2+}$ (mmol/l)							
		0 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr
K-2265	平均	1.425	1.430	1.363	1.260	1.218		
	S.E.	0.019	0.012	0.010	0.023	0.008		
K-2266	平均	1.417	1.368	1.222	1.065	1.045	1.370	
	S.E.	0.020	0.021	0.036	0.023	0.017	0.009	
K-2267	平均	1.417	1.347	1.212	1.027	1.022	1.312	
	S.E.	0.015	0.018	0.019	0.016	0.018	0.023	
K-2269	平均	1.450	1.152	1.140	1.097	1.173		
	S.E.	0.016	0.057	0.029	0.017	0.017		
K-2270**	平均	1.430	1.355	1.238	1.088	1.175		
	S.E.	0.012	0.014	0.019	0.016	0.020		
K-2271	平均	1.428	1.278	1.227	1.128	1.197		
	S.E.	0.012	0.017	0.017	0.023	0.022		
K-2272**	平均	1.442	1.382	1.237	1.075	1.022	1.240	
	S.E.	0.015	0.014	0.011	0.011	0.015	0.012	
K-2279	平均	1.443	1.200	1.155	1.130	1.210	1.445	
	S.E.	0.014	0.064	0.034	0.022	0.010	0.015	
K-2280	平均	1.443	1.233	1.167	1.077	1.142	1.405	
	S.E.	0.010	0.017	0.013	0.011	0.017	0.008	
K-2281	平均	1.437	1.380	1.245	1.103	0.993	1.230 <sup>b</sup>	
	S.E.	0.015	0.017	0.031	0.011	0.011	0.014	
K-2282**	平均	1.435	1.425	1.298	1.168	1.078	1.230 <sup>b</sup>	
	S.E.	0.016	0.019	0.015	0.017	0.010	0.014	
K-2283**	平均	1.433	1.395	1.305	1.210	1.253		
	S.E.	0.016	0.015	0.014	0.013	0.014		

化合物		血漿 $\text{Ca}^{2+}$ (mmol/l)						
		0 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr
K-2284	平均	1.428	1.377	1.267	1.152	1.102		
	S.E.	0.018	0.011	0.025	0.025	0.020		
K-2286	平均	1.405	1.318	1.218	1.088	1.098	1.390	1.412
	S.E.	0.017	0.015	0.018	0.021	0.018	0.008	0.014
K-2287	平均	1.403	1.180	1.042	0.955	0.950	1.200	1.392
	S.E.	0.013	0.019	0.017	0.019	0.006	0.041	0.012
K-2288	平均	1.405	1.190	1.057	0.955	0.905	1.162	1.387
	S.E.	0.012	0.018	0.020	0.018	0.009	0.020	0.015
K-2289**	平均	1.407	1.270	1.173	1.003	1.093		
	S.E.	0.013	0.018	0.022	0.017	0.025		
K-2290**	平均	1.380	1.428	1.248	1.063	1.055		
	S.E.	0.007	0.014	0.028	0.019	0.033		
K-2291**	平均	1.410	1.298	1.247	1.130	1.132		
	S.E.	0.017	0.041	0.022	0.021	0.019		
K-2292	平均	1.412	1.375	1.252	1.152	1.108		
	S.E.	0.014	0.007	0.012	0.015	0.015		
K-2293	平均	1.408	1.245	1.152	1.068	1.088		
	S.E.	0.012	0.039	0.022	0.020	0.014		
K-2294**	平均	1.410	1.357	1.255	1.117	1.022		
	S.E.	0.018	0.014	0.022	0.026	0.015		
K-2296**	平均	1.410	1.340	1.195	1.113	1.083		
	S.E.	0.013	0.009	0.013	0.014	0.016		
K-2297	平均	1.405	1.393	1.305	1.172	1.082		
	S.E.	0.016	0.010	0.022	0.016	0.022		

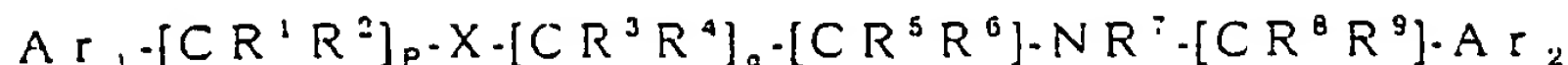
化合物	血漿 $\text{Ca}^{2+}$ (mmol/l)							
		0 hr	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	48 hr
K-2298	平均	1.405	1.348	1.265	1.187	1.100		
	S.E.	0.015	0.015	0.030	0.024	0.017		
K-2299	平均	1.395	1.287	1.192	0.998	0.983	1.382 <sup>*c</sup>	
	S.E.	0.015	0.013	0.021	0.019	0.014	0.013	
K-2300**	平均	1.395	1.293	1.158	0.958	1.022	1.397 <sup>*c</sup>	
	S.E.	0.014	0.015	0.019	0.022	0.014	0.020	
K-2301	平均	1.397	1.237	1.165	1.077	1.075	1.350 <sup>*c</sup>	
	S.E.	0.009	0.030	0.017	0.024	0.019	0.010	
K-2302**	平均	1.412	1.238	1.130	0.978	1.010		
	S.E.	0.014	0.019	0.013	0.016	0.016		
K-2303	平均	1.415	1.255	1.165	1.020	1.032		
	S.E.	0.018	0.021	0.018	0.010	0.023		
K-2304	平均	1.382	1.262	1.157	1.053	1.065		
	S.E.	0.014	0.029	0.023	0.006	0.012		
K-2305	平均	1.415	1.242	1.170	1.098	1.202		
	S.E.	0.015	0.018	0.013	0.025	0.022		
K-2309	平均	1.428	1.320	1.207	1.018	0.963	1.332 <sup>*d</sup>	
	S.E.	0.016	0.012	0.024	0.029	0.008	0.003	
K-2310	平均	1.428	1.342	1.188	1.008	0.943	1.330 <sup>*d</sup>	
	S.E.	0.014	0.014	0.025	0.026	0.013	0.014	
K-2311**	平均	1.447	1.375	1.232	1.075	1.110		
	S.E.	0.014	0.011	0.012	0.016	0.034		
KRN568	平均	1.378	1.305	1.237	1.290	1.340		
	S.E.	0.018	0.014	0.008	0.012	0.015		

\*a : 31 hr, \*b : 27 hr, \*c : 23 hr, \*d : 28 hr

これらの表および図から明らかなように、本発明の化合物はインビボにおいて、血漿  $\text{Ca}^{2+}$  および血清 PTH のレベルを低下させることができた。

## 請求の範囲

1. 次式：



[式中、

- 5  $Ar_1$ は、アリール、ヘテロアリール、ビス（アリールメチル）アミノ、ビス（ヘテロアリールメチル）アミノおよびアリールメチル（ヘテロアリールメチル）アミノからなる群より選択され；

Xは、酸素、イオウ、スルフィニル、スルホニル、カルボニルおよびアミノからなる群より選択され；

- 10  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^8$ および $R^9$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、トリハロメチル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、チオアルコキシ、アリールオキシ、チオアリールオキシ、カルボニル、チオカルボニル、C-カルボキシル、O-カルボキシル、C-アミド、N-アミド、O-カルバミル、N-カルバミル、
- 15 O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、シアノ、ニトロ、アミノおよびNR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>からなる群より独立して選択され；ここで、

$R^{10}$ および $R^{11}$ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、カルボニル、トリハロアセチル、スルホニル、およびトリハロメタン

20 スルホニルからなる群より独立して選択されるか、または一緒になって少なくとも1つの窒素を含む5もしくは6員環のヘテロ脂環式環であり；

任意の2つの隣接するR基は、一緒になって5もしくは6員環の縮合シクロアルキル基を形成してもよく；

$R^7$ は、水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アルコキシ、O-カルボキシル、トリハロアセチルおよびトリハロメタン

25 スルホニルからなる群より選択され；

$Ar_2$ は、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され；

pは0-6の整数であり；そして

qは0-14の整数である]



を有する化合物、または前記化合物の薬学的に許容される塩もしくは水和物。

2.  $R^5$ が水素、無置換低級アルキルおよび1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキルからなる群より選択され、 $R^6$ および $R^7$ が水素である、請求項1記載の化合物、塩または水和物。

5 3.  $R^5$ が水素である、請求項2記載の化合物、塩または水和物。

4.  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ が水素である、請求項3記載の化合物、塩または水和物。

10 5.  $R^8$ および $R^9$ が、水素、無置換アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、無置換アルケニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルケニル、無置換アルキニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキニルからなる群より独立して選択されるか、または一緒になって無置換シクロアルキルまたはシクロアルケニルである、請求項4記載の化合物、塩または水和物。

15 6.  $Ar_1$ が、フェニル、ナフチル、インドリル、フルオレニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、ベンゾオキサゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ピリジン-4-イル、キノリン-2-イルおよびジベンジルアミノからなる群より選択される、請求項5記載の化合物、塩または水和物。

20 7.  $Ar_1$ が、ハロゲン、無置換低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、ヒドロキシ、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ニトロ、無置換フェニル、ならびに、無置換低級アルキル、ハロゲン、トリハロメチルおよびトリハロメトキシからなる群より選択される1またはそれ以上の基で置換されたフェニルからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよく；

$R^8$ が水素であり；そして

25  $R^9$ が無置換低級アルキルである、請求項6記載の化合物、塩または水和物。

8.  $Ar_2$ が、フェニル、ナフチル、キノリン-4-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ヒリジン-4-イル、ピリミジニル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、ピロール-2-イルおよびピロール-3-イルからなる群より選択される、請求項7記載の

化合物、塩または水和物。

9.  $Ar_2$ が、無置換中級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された中級アルキル、ヒドロキシ、無置換中級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された中級アルコキシ、ハロゲン、無置換ベンジルオキシ、ならびに、  
5 ハロゲンおよびメチルからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で置換されているベンジルオキシからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよい、請求項8記載の化合物、塩または水和物。

10.  $Ar_2$ が、任意に置換されていてもよいフェニルおよび任意に置換されていてもよいナフチルからなる群より選択される、請求項6または7に記載の化合物、塩または水和物。

11.  $Ar_1$ が、無置換低級アルキル、ハロゲン、トリハロメチル、無置換低級アルコキシ、トリハロメトキシ、トリハロアセチルおよびニトロからなる群より選択される1またはそれ以上の基で置換されているフェニルである、請求項9または10に記載の化合物、塩または水和物。  
15

12.  $p$ が1であり、 $Ar_2$ が3-メトキシフェニルおよび無置換ナフチルからなる群より選択される、請求項11記載の化合物、塩または水和物。

13.  $q$ が1-8の整数である、請求項12記載の化合物、塩または水和物。

14.  $p$ が0であり、 $Ar_2$ が3-メトキシフェニルおよび無置換ナフチルからなる群より選択され、 $q$ が1-8の整数である、請求項11記載の化合物、塩または水和物。  
20

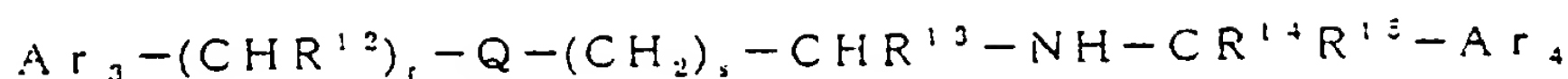
15.  $R^8$ が水素であり、 $R^9$ がメチルである、請求項14記載の化合物、塩または水和物。

16.  $X$ が酸素およびイオウからなる群より選択される、請求項15記載の化合物、塩または水和物。  
25

17. 前記化合物がR-エナンチオマーである、請求項16記載の化合物、塩または水和物。

18. 請求項1-17のいずれかに記載の化合物のプロドラッグ。

19. 次式：



[式中、

Ar<sub>3</sub>は、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、該アリールおよびヘテロアリールは、無置換低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、無置換低級アルケニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、無置換低級チオアルコキシ、ニトロ、ホルミル、アセトキシ、アセチル、-CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>3</sub>CH(OH)-、-C(=O)NH<sub>2</sub>、シアノ、-N(低級アルキル)<sub>2</sub>、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、α、α-ジメチルベンジルおよび-OCH<sub>2</sub>COOHからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよく；

Ar<sub>4</sub>は、アリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、該アリールおよびヘテロアリールは、無置換低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、無置換低級アルケニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルケニル、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ヒドロキシ、低級チオアルコキシ、ハロゲン、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アセトキシ、-OCH<sub>2</sub>COOH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、シアノ、および-CH<sub>2</sub>OHからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよく；

rは0-6の整数であり；

sは0-14の整数であり；

Qは、酸素、イオウ、カルボニルおよび-NH-からなる群より選択され；

R<sup>13</sup>は水素または低級アルキルであり；そして

R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、水素およびアルキルからなる群より独立して選択されるか、または一緒になってシクロアルキルまたはシクロアルケニルである]

を有する化合物、または前記化合物の薬学的に許容される塩もしくは水和物。

20. Ar<sub>3</sub>は、無置換低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲ

ンで置換された低級アルコキシ、ニトロ、ジメチルアミノおよび無置換フェニルからなる群より独立して選択される 1 またはそれ以上の基で置換されたフェニル、無置換フェニル、および任意に置換されていてもよいナフチルからなる群より選択され；

- 5     Ar<sub>4</sub>は、無置換低級アルキル、1 またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、無置換低級アルコキシ、1 またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される 1 またはそれ以上の基で置換されたフェニル、無置換フェニル、および任意に置換されていてもよいナフチルからなる群より選択され；

- 10    R<sup>14</sup>は、無置換低級アルキルおよび 1 またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキルからなる群より選択され；そして

R<sup>15</sup>は水素である、請求項 19 記載の化合物、塩または水和物。

21. Ar<sub>3</sub>は、無置換低級アルキル、1 またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1 またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ニトロ、ジメチルアミノおよび無置換フェニルからなる群より独立して選択される 1 またはそれ以上の基で置換されたフェニル、無置換フェニル、および無置換ナフチルからなる群より選択され；

- Ar<sub>4</sub>は、無置換低級アルキル、1 またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、無置換低級アルコキシ、1 またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシおよびハロゲンからなる群より独立して選択される 1 またはそれ以上の基で置換されたフェニル、無置換フェニル、および無置換ナフチルからなる群より選択され；

r は 0 または 1 であり、ここで r が 1 であるとき R<sup>12</sup> は水素である、請求項 20 記載の化合物、塩または水和物。

- 25    22. s が 1 - 8 の整数である、請求項 21 記載の化合物、塩または水和物。

23. s が 1 - 5 の整数である、請求項 21 記載の化合物、塩または水和物。

24. Q が酸素およびイオウからなる群より選択される、請求項 23 記載の化合物、塩または水和物。

25. R<sup>13</sup> が水素およびメチルからなる群より選択される、請求項 24 記載の化

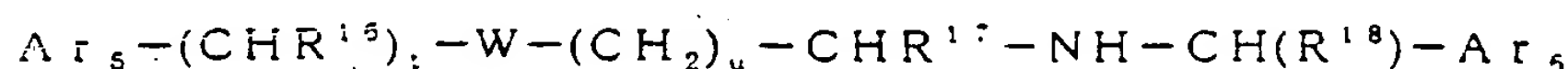
合物、塩または水和物。

26.  $R^{13}$ が水素であり、 $R^{14}$ がメチルである、請求項25記載の化合物、塩または水和物。

27. 前記化合物がR-エナンチオマーである、請求項26記載の化合物、塩または水和物。

28. 請求項19-27のいずれかに記載の化合物のプロドラッグ。

29. 次式：



[式中、

- 10  $Ar_5$ は、無置換低級アルキル、無置換低級アルケニル、ハロゲン、ヒドロキシ、無置換低級アルコキシ、無置換低級チオアルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルケニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ニトロ、ホルミル、アセトキシ、アセチル、 $-CH_2OH$ 、 $CH_3CH(OH)-$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、シアノ、 $-N$ （無置換低級アルキル）<sub>2</sub>、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンジロキシ、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジメチルベンジル、メチレンジオキシ、エチレンジオキシおよび $-OCH_2COOH$ からなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよい、アリール、2環式もしくは3環式のヘテロアリール、アリールメチル（アリールメチル）アミノ、ヘテロアリールメチル（ヘテロアリールメチル）アミノまたはアリールメチル（ヘテロアリールメチル）アミノであり；
- 15
- 20

- 25  $Ar_6$ は、無置換低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、無置換低級アルケニル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルケニル、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシ、無置換低級チオアルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級チオアルコキシ、ベンジロキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、アセトキシ、 $-OCH_2COOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、シアノ、および $-CH_2OH$ からなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で置換されていてもよい、アリールまたは2環式もしくは3環

式のヘテロアリアルであり；

tは0または1であり；

uは0-11の整数であり；

Wは、酸素、イオウ、スルフィニル、スルホニル、カルボニルおよびアミノからなる群より選択され；

$R^{16}$ および $R^{17}$ は、Hまたは無置換低級アルキルであり；そして

$R^{18}$ は無置換低級アルキルである]

を有する化合物、または前記化合物の薬学的に許容される塩もしくは水和物、

30. 式中、

10  $Ar_5$ は、無置換低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ニトロ、ジメチルアミノおよび無置換フェニルからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよい、フェニル、インドール、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ジベンゾ

15 フラン、カルバゾール、ピリジン、フルオレン、キノリン、ナフタレン、クロメノン、テトラヒドロベンゾチアゼピン、ジベンジルアミノ、ベンジル（ナフチルメチル）アミノ、ベンジル（ピリジルメチル）アミノ、チエニルメチル（ベンジル）アミノ、フリルメチル（ベンジル）アミノまたはN-アルキル-ピロリルメチル（ベンジル）アミノであり；

20  $Ar_5$ は、無置換低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキル、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシ、ヒドロキシおよびハロゲンもしくはメチルで置換されていてもよいベンジルオキシからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよい、チオフェン、フラン、ピロール、フェニ

25 ル、ナフタレン、ピリジン、ピラジンまたはチアゾールであり；

$R^{16}$ および $R^{17}$ は、Hまたはメチルであり；そして

$R^{18}$ はメチルである、請求項29記載の化合物、塩または水和物、

31. 式中、

$Ar_5$ は、無置換低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1またはそ

れ以上のハロゲンで置換された低級アルキルおよび1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよい、フェニル、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ジベンゾフラン、カルバゾール、ピリジン、キノリンまたはナフタレンであり；

5

$Ar_5$ は、フェニルまたはナフタレンであり、該フェニルは、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシおよびハロゲンもしくはメチルで置換されていてもよいベンジルオキシからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよく；

10  $t$ は0であり；

$u$ は1-8の整数であり；

$W$ はイオウであり；そして

$R$ はHである、請求項30記載の化合物、塩または水和物。

32. 式中、

15  $Ar_5$ は、無置換低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキルおよび1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよいフェニルであり；

$Ar_6$ は、3-メトキシフェニルまたは $\alpha$ -ナフチルであり；そして

20  $u$ は2-6の整数である、請求項31記載の化合物、塩または水和物。

33. 式中、

$Ar_5$ は、無置換低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキルおよび1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよいジベンジルアミノ、ベンジル（ナフチルメチル）アミノまたはベンジル（ピリジルメチル）アミノであり；

25

$Ar_6$ は、ナフチルまたはメトキシフェニルであり；

$t$ は0であり；

$u$ は0-8の整数であり；

Wはカルボニルであり；そして

R<sup>17</sup>はHである、請求項30記載の化合物、塩または水和物。

34. 式中、

Ar<sub>5</sub>は、無置換低級アルキル、ハロゲン、無置換低級アルコキシ、1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルキルおよび1またはそれ以上のハロゲンで置換された低級アルコキシからなる群より独立して選択される1またはそれ以上の基で任意に置換されていてもよいジベンジルアミノであり；

Ar<sub>6</sub>は、3-メトキシフェニルまたはα-ナフチルであり；そして

uは1である、請求項33記載の化合物、塩または水和物。

10 35. 前記化合物がR-エナンチオマーである、請求項29-34のいずれかに記載の化合物、塩または水和物。

36. (R)-N-[1-(1'-ナフチル)エチル]-2-(2', 5'-ジクロロフェニルチオ)エチルアミン、N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-N-(5-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チオ}ペンチル)アミン、N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-N-(4-{[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]チオ}ブチル)アミン、N-{4-{(2, 4-ジメチルフェニル)チオ}ブチル}-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン、N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-N-(5-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ}ペンチル)アミン、N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-N-{4-{(2, 4, 5-トリクロロフェニル)チオ}ブチル}アミン、N-{5-{(4-クロロフェニル)チオ}ペンチル}-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン、N-{5-{(2, 4-ジメチルフェニル)チオ}ペンチル}-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン、N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-N-(4-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ}ブチル)アミン、N-{4-{(4-メチルフェニル)チオ}ブチル}-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン、N-{4-{(4-クロロフェニル)チオ}ブチル}-N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミン、N-[(1R)-1-(1-ナフチル)エチル]-N-(6-{[4-(トリフルオロメトキシ)



- フェニル] チオ] ヘキシル) アミン、N- {5- [(4-メトキシフェニル) チオ] ペンチル] -N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン、N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] -N- {5- [(2, 4, 5-トリクロロフェニル) チオ] ) ペンチル] アミン、N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] -N- (4- { [2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] チオ] ブチル) アミン、N- {5- [(2, 5-ジクロロフェニル) チオ] ペンチル] -N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン、N- {5- [(4-フルオロフェニル) チオ] ペンチル] -N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン、N- {6- [(4-クロロフェニル) チオ] ヘキシル] -N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン、N- {4- [(3-メトキシフェニル) チオ] ブチル] -N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン、N- {5- [(4-メチルフェニル) チオ] ペンチル] -N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン、N- {4- [(2, 5-ジクロロフェニル) チオ] ブチル] -N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン、N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] -N- (5- { [2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] チオ] ペンチル) アミン、N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] -N- (7- { [2, 3, 5, 6-テトラフルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] チオ] ヘブチル) アミン、N- { [4- (5-エトキシ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) チオ] ブチル] -N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン、N- { [5- (3-メトキシフェニル) チオ] ペンチル] -N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン、N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] -N- (3- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] チオ] プロピル) アミン、N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] -N- (4- { [3- (トリフルオロメチル) フェニル] チオ] ブチル) アミン、N- {4- [(4-フルオロフェニル) チオ] ブチル] -N- [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミン、N1- (4-メチルベンジル) -N1- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] -3- { [(1R)-1-(1-ナフチル) エチル] アミノ] プロパンアミド、N1, N1-ジ (4

- メチルベンジル) - 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ}  
 プロパンアミド、N1 - (3, 4-ジクロロベンジル) - N1 - (4-メトキシ  
 ベンジル) - 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ} プロパ  
 ンアミド、N1 - (4-メチルベンジル) - N1 - [4 - (トリフルオロメチル)  
 5 ベンジル] - 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ} プロパ  
 ンアミド、N1 - (3, 4-ジクロロベンジル) - N1 - [4 - (トリフルオロ  
 メチル) ベンジル] - 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ}  
 プロパンアミド、N1 - (4-クロロベンジル) - N1 - (4-メトキシベンジ  
 ル) - 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ} プロパンアミ  
 10 ド、N1 - (4-クロロベンジル) - N1 - (3, 4-ジクロロベンジル) - 3  
 - { [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ} プロパンアミド、N1  
 - (3, 4-ジクロロベンジル) - N1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベン  
 ジル] - 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ} プロパンア  
 ミド、N1 - (3, 4-ジクロロベンジル) - N1 - (4-メチルベンジル) -  
 15 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ} プロパンアミド、N  
 1, N1-ジ [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] - 3 - { [(1R) -  
 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ} プロパンアミド、N1 - (4-クロロベ  
 ンジル) - N1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 3 - { [(1R)  
 - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ} プロパンアミド、N1 - (4-メトキ  
 20 シベンジル) - N1 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 3 - { [(1  
 R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ} プロパンアミド、N1, N1-ジ  
 [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフ  
 チル) エチル] アミノ} プロパンアミド、N1, N1-ジ (4-クロロベンジル)  
 - 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ} プロパンアミド、  
 25 N1, N1-ジ (4-メトキシベンジル) - 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフ  
 チル) エチル] アミノ} プロパンアミド、N1-ベンジル-N1 - (3, 4-ジ  
 クロロベンジル) - 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ}  
 プロパンアミド、N1 - (4-クロロベンジル) - N1 - (2-ナフチルメチル)  
 - 3 - { [(1R) - 1 - (1-ナフチル) エチル] アミノ} プロパンアミド、

N1-(2-クロロベンジル)-N1-(4-クロロベンジル)-3-([ (1 R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)プロパンアミド、N1-ベンジル-N1-(4-クロロベンジル)-3-([ (1 R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)プロパンアミド、N1-(4-クロロベンジル)-N1-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]-3-([ (1 R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)プロパンアミドまたはN1, N1-ジ(3, 4-ジクロロベンジル)-3-([ (1 R)-1-(1-ナフチル)エチル]アミノ)プロパンアミド、またはその塩もしくは水和物。

37. 請求項1-36のいずれかに記載の化合物、塩または水和物を含む医薬組成物。

38. 患者を治療する方法であって、前記患者に治療上有効量の請求項1-37のいずれかに記載の化合物の1種類またはそれ以上を投与することを含む方法。

39. 前記患者が、

- (1) 異常なカルシウムホメオスタシス、および
- (2) その産生がカルシウムレセプター活性により影響されうる細胞内もしくは細胞外メッセンジャーの異常な量、

のいずれかまたは両方により特徴づけられる疾患または疾病に罹患している、請求項38記載の方法。

40. 患者においてPTHレベルを調節する方法であって、前記患者に有効量の請求項1-37のいずれかに記載の化合物を投与することを含む方法。

41. 前記有効量の請求項1-37のいずれかに記載の前記化合物が患者において前記PTHレベルを低下させる、請求項40記載の方法。

42. 前記患者が異常に高いPTHレベルを有し、かつ有効量の請求項1-37のいずれかに記載の化合物が前記患者において血漿 $Ca^{2+}$ の低下を引き起こすのに十分な程度前記PTHレベルを低下させる、請求項41記載の方法。

43. 患者においてPTHレベルを正常な個人に存在するレベルまで低下させる方法であって、前記患者に有効量の請求項1-37のいずれかに記載の化合物を投与することを含む方法。

44. 患者において上皮小体ホルモン分泌を調節する方法であって、前記患者に

- 有効量の請求項 1 - 3 7 のいずれかに記載の化合物を投与することを含む方法。
- 4 5. 前記有効量の請求項 1 - 3 7 のいずれかに記載の前記化合物が前記患者において前記上皮小体ホルモン分泌を低下させる、請求項 4 4 記載の方法。
- 4 6. 前記患者が異常に高い上皮小体ホルモン分泌を有し、かつ前記有効量の請求項 1 - 3 7 のいずれかに記載の前記化合物が前記患者において血漿  $\text{Ca}^{2+}$  の低下を引き起こすのに十分な程度前記上皮小体ホルモン分泌を低下させる、請求項 4 5 記載の方法。
- 4 7. 細胞において 1 またはそれ以上の  $\text{Ca}^{2+}$  レセプターの活性を調節する方法であって、請求項 1 - 3 7 のいずれかに記載の化合物、塩または水和物を前記細胞に投与することを含む方法。
- 4 8. 前記細胞が、上皮小体細胞、腎傍糸球体細胞、近位尿細管細胞、甲状腺傍濾胞細胞、破骨細胞、ケラチノサイトまたは胎盤栄養芽細胞である、請求項 4 7 記載の方法。
- 4 9. 副甲状腺機能亢進症、腎性骨異栄養症、悪性腫瘍を伴う高カルシウム血症、骨粗鬆症、ページェット病および高血圧からなる群より選択される疾患を治療または予防する方法であって、治療上有効量の請求項 1 - 3 7 のいずれかに記載の化合物を前記疾患に罹患している患者に投与することを含む方法。
- 5 0. 前記副甲状腺機能亢進症が原発性副甲状腺機能亢進症である、請求項 4 9 記載の方法。
- 5 1. 前記副甲状腺機能亢進症が二次性副甲状腺機能亢進症である、請求項 4 9 記載の方法。
- 5 2. 原発性および二次性副甲状腺機能亢進症を治療するための医薬組成物であって、請求項 2 9 - 3 6 のいずれかに記載の化合物、塩または水和物を含む組成物。
- 5 3. 腎性骨異栄養症を治療するための医薬組成物であって、請求項 2 9 - 3 6 のいずれかに記載の化合物、塩または水和物を含む組成物。
- 5 4. 高カルシウム血症を治療するための医薬組成物であって、請求項 2 9 - 3 6 のいずれかに記載の化合物、塩または水和物を含む組成物。
- 5 5. 悪性腫瘍を伴う高カルシウム血症を治療するための医薬組成物であって、

請求項 2 9 - 3 6 のいずれかに記載の化合物、塩または水和物を含む組成物。

5 6. 骨粗鬆症を治療するための医薬組成物であって、請求項 2 9 - 3 6 のいずれかに記載の化合物、塩または水和物を含む組成物。

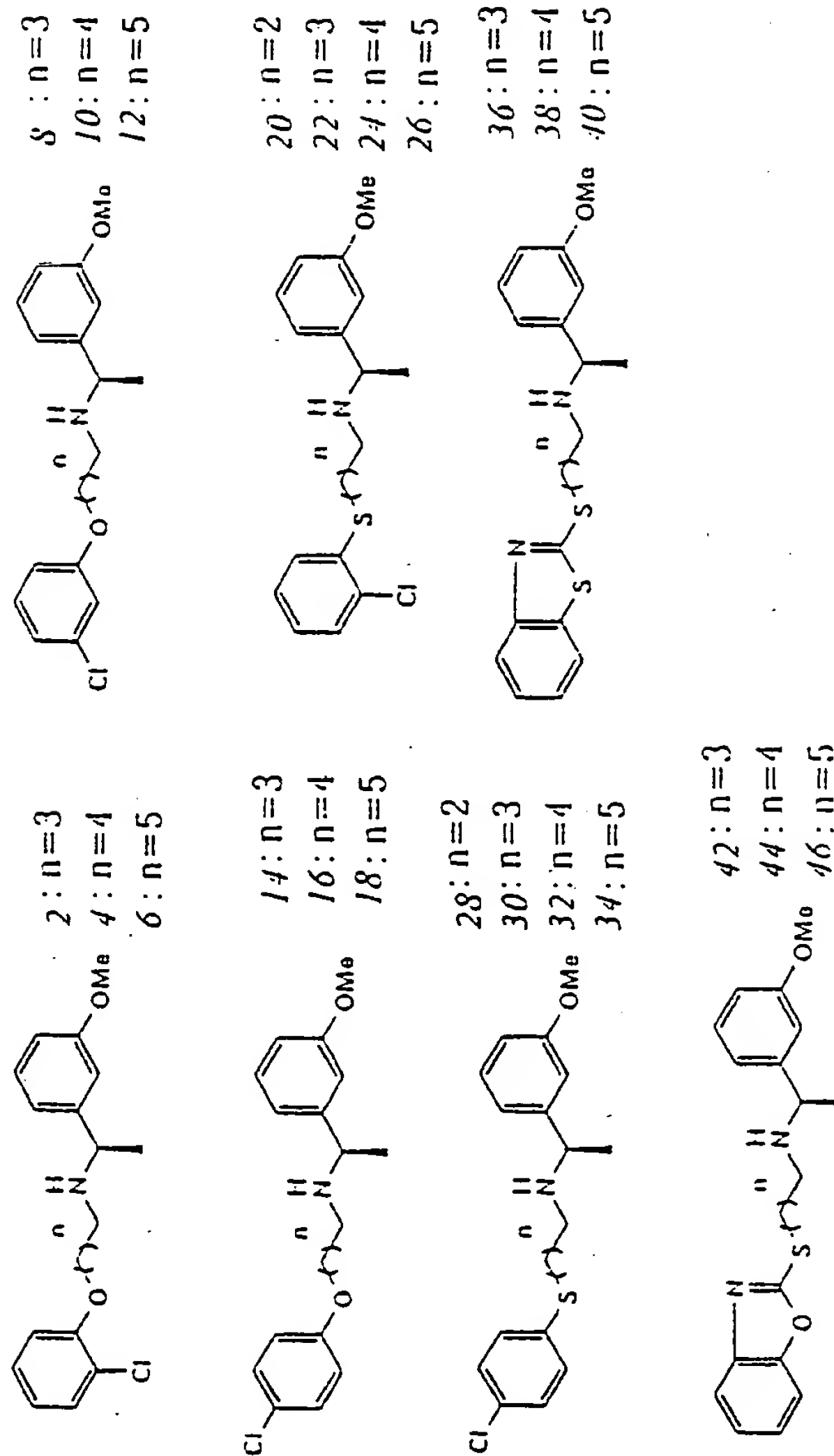


図 1

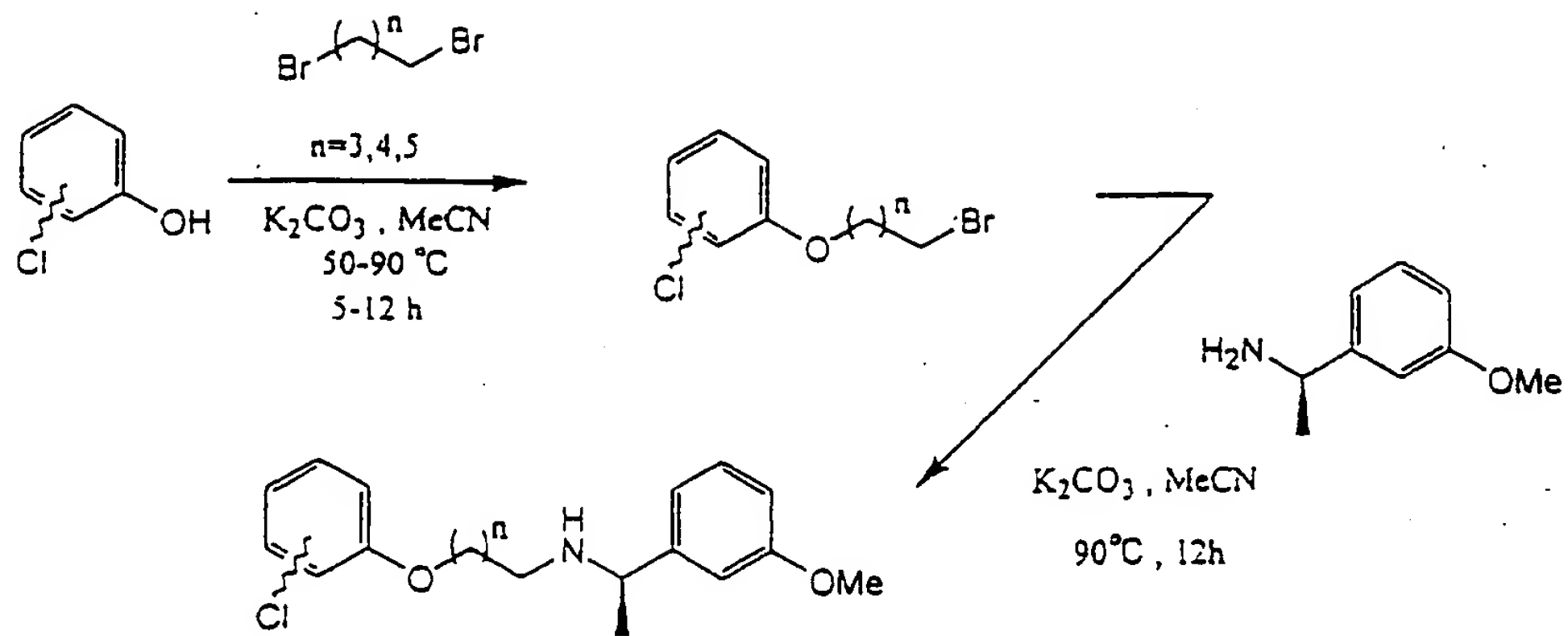


図 2

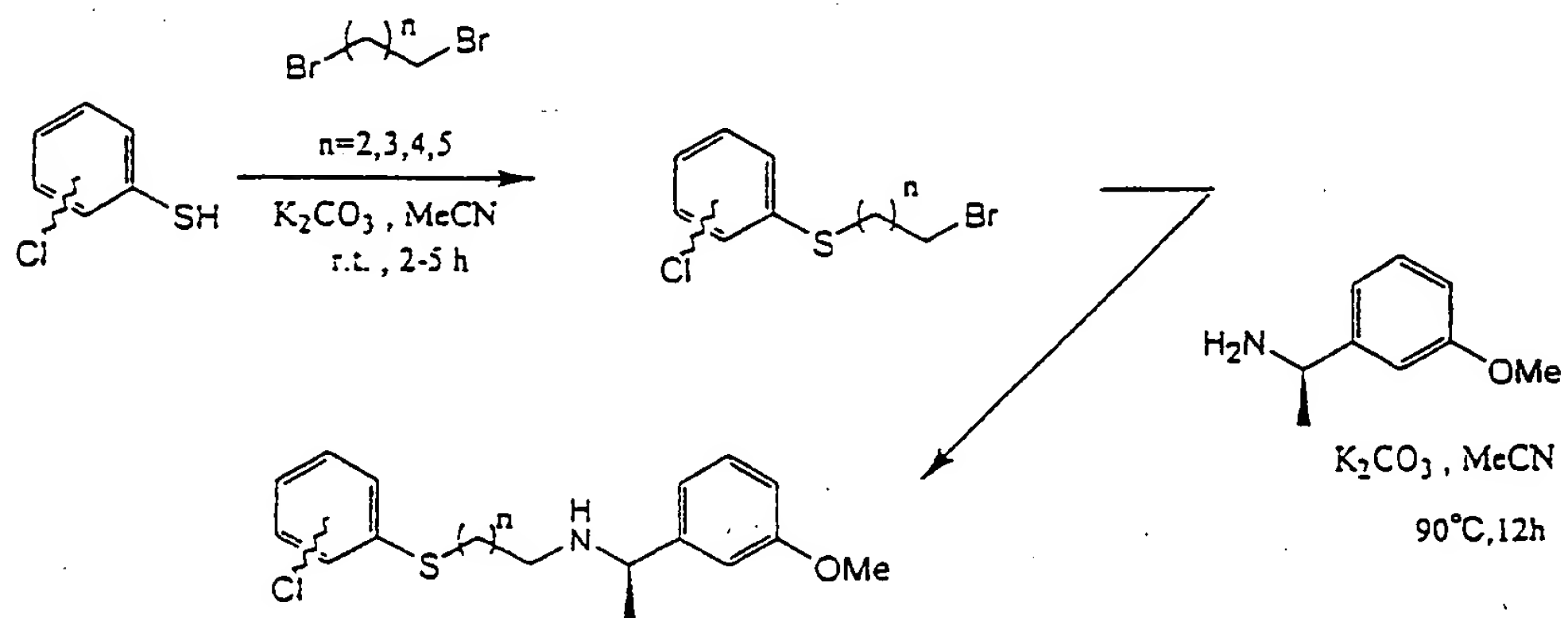


図 3

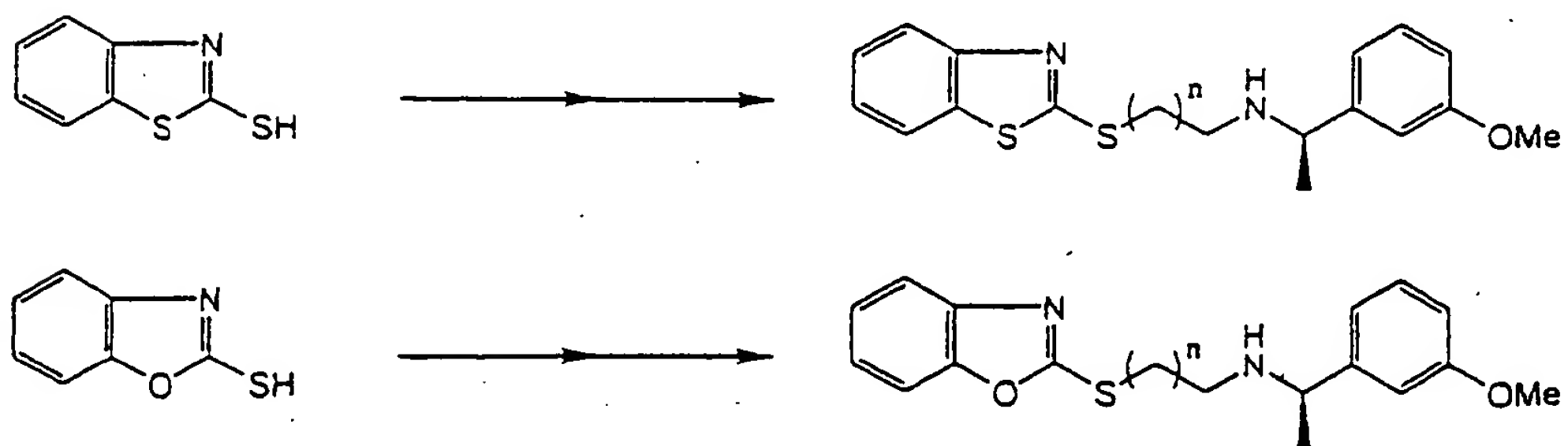


図 4

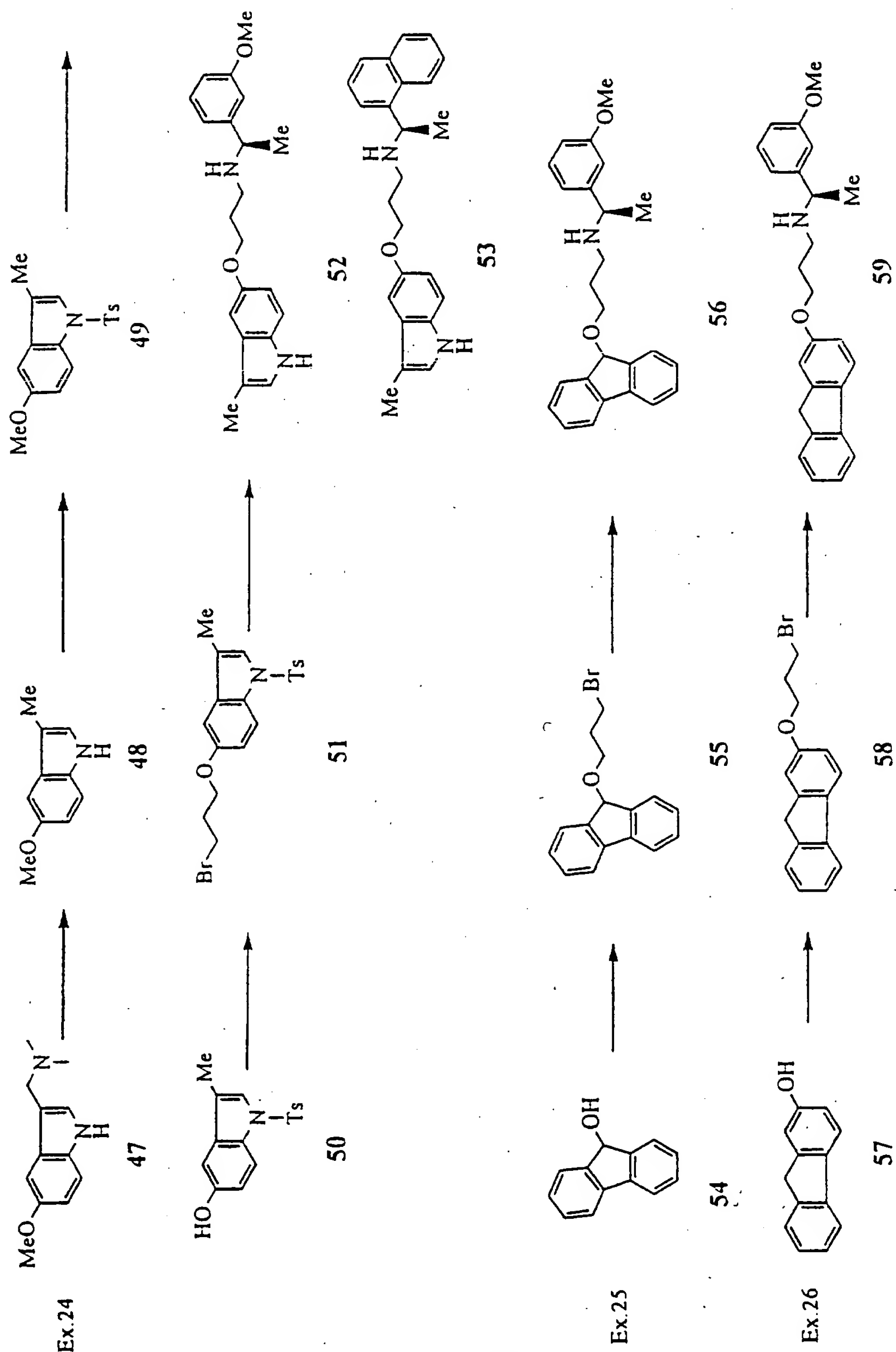


図 5



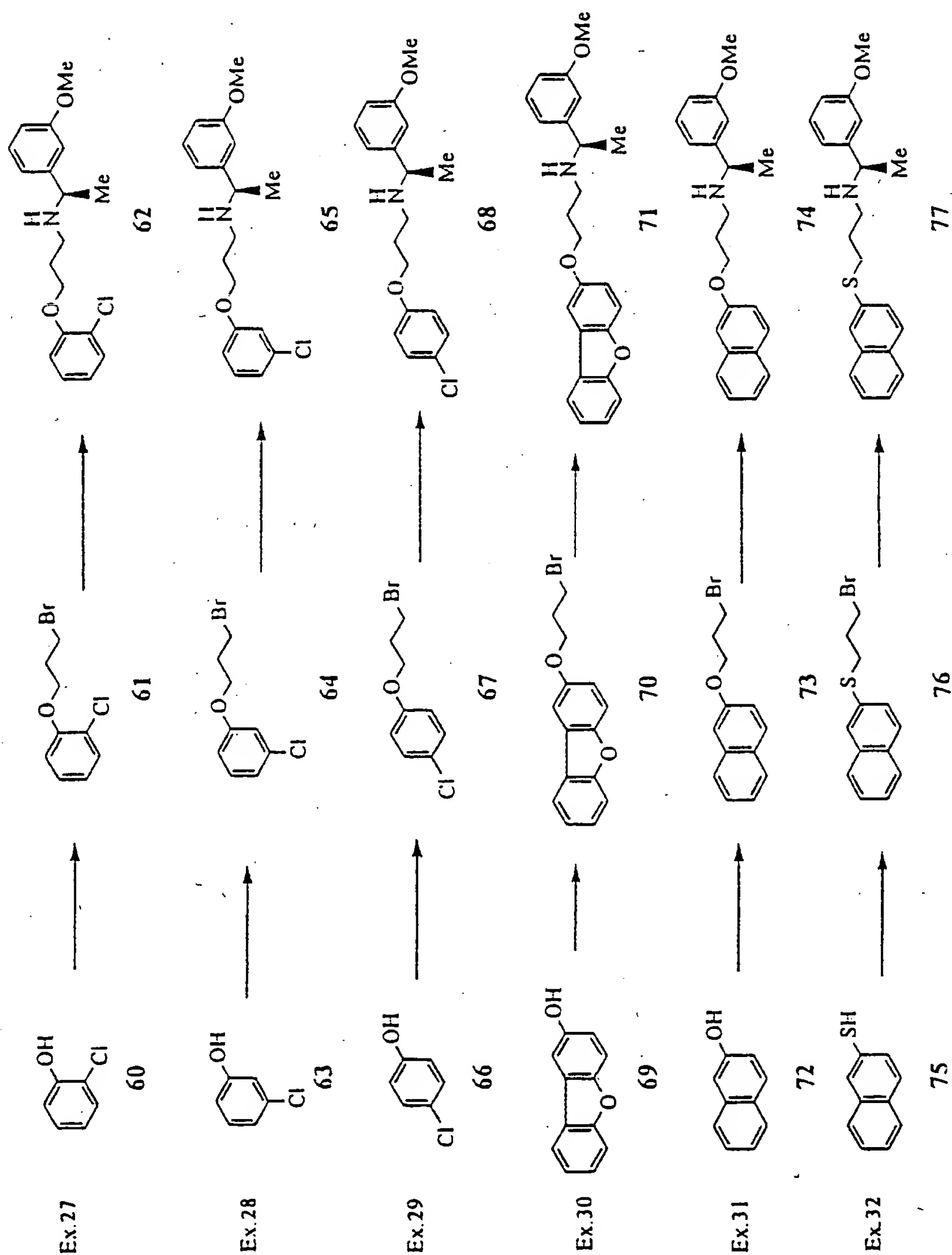


図 6

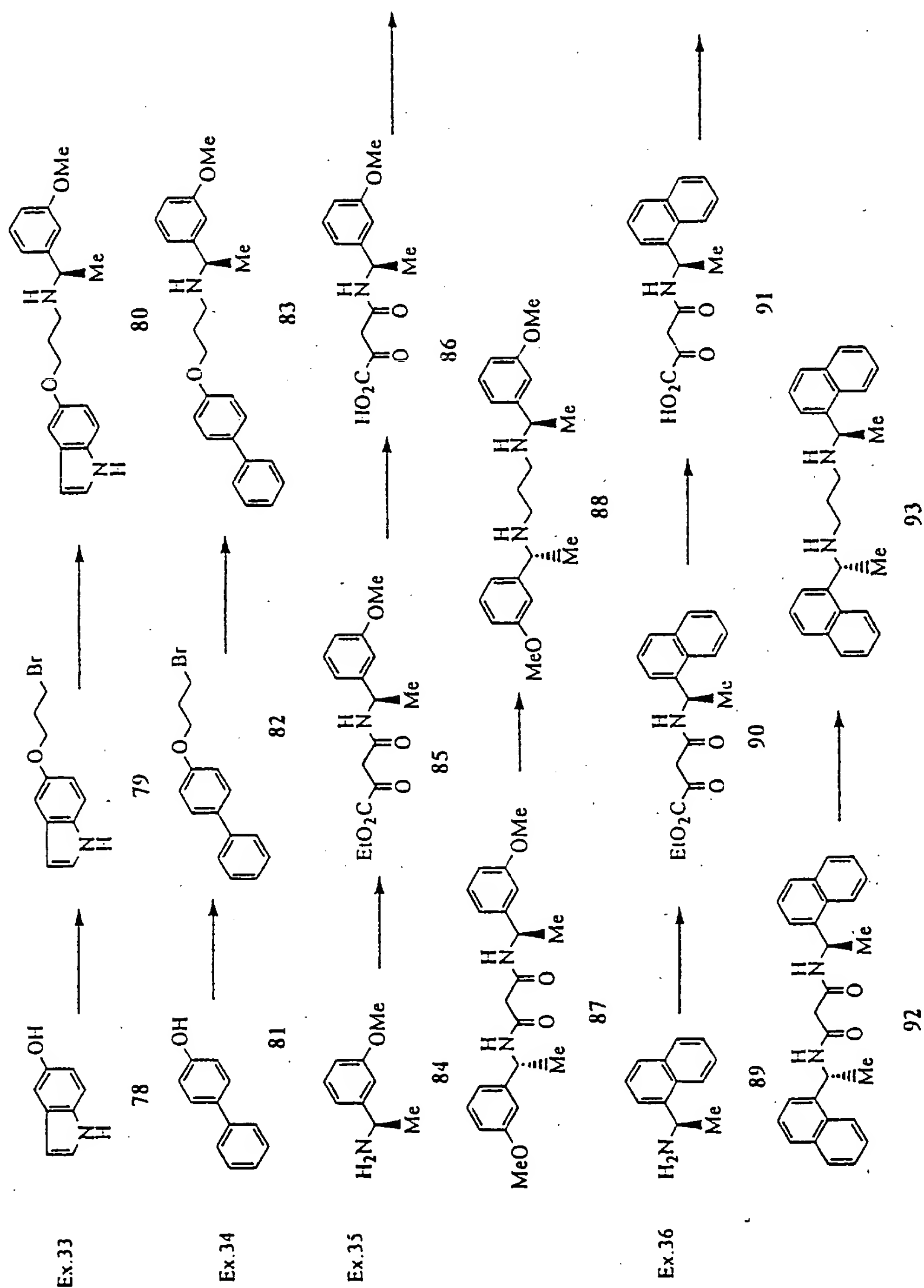


図 7

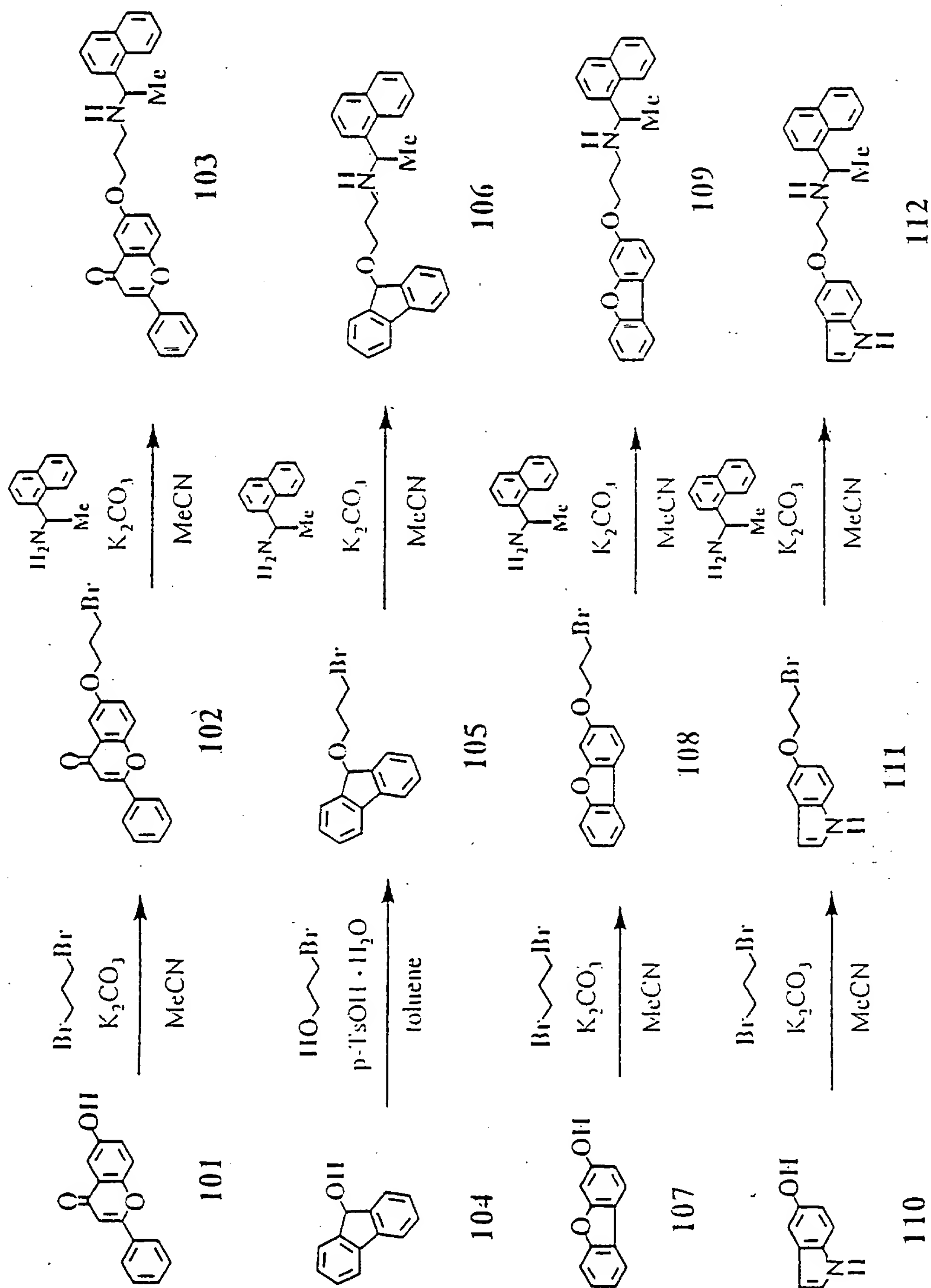


図 8

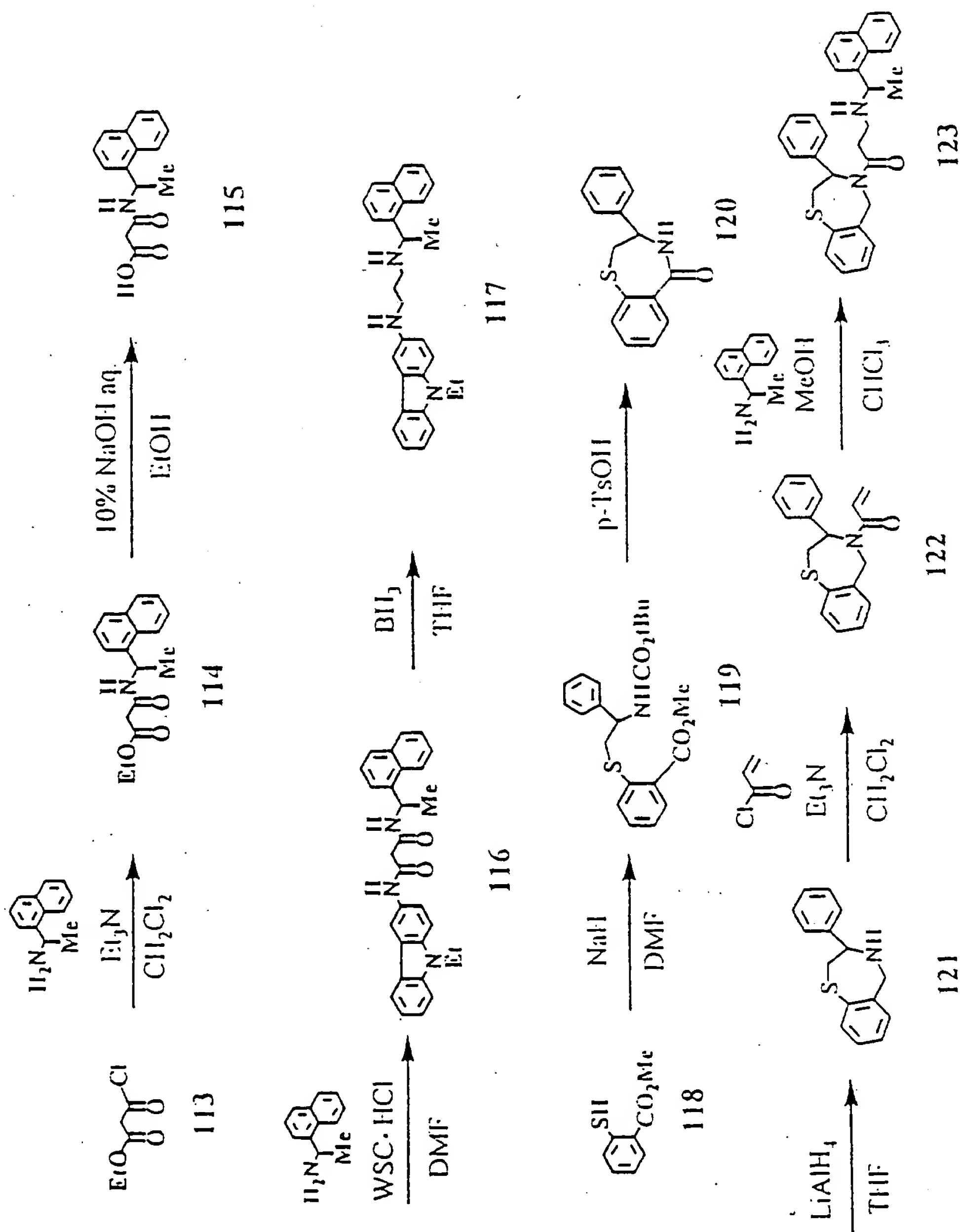
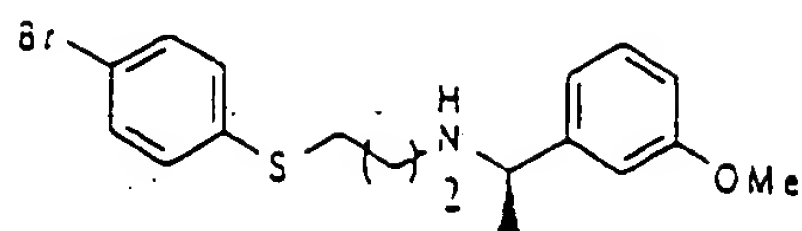
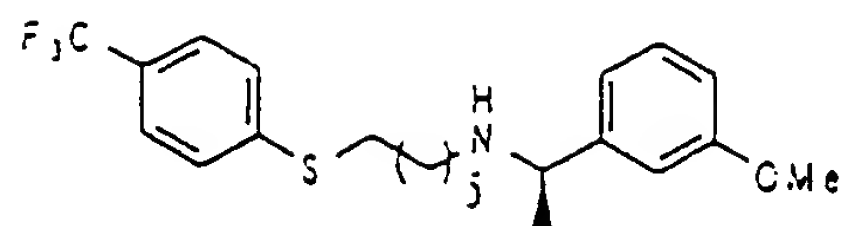


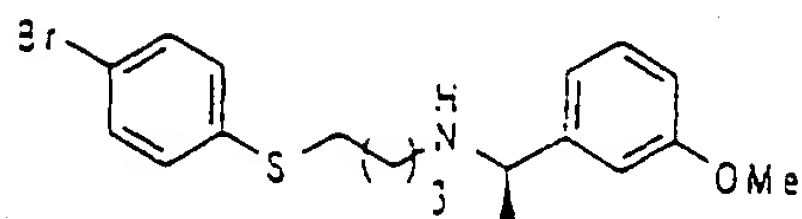
FIG 9



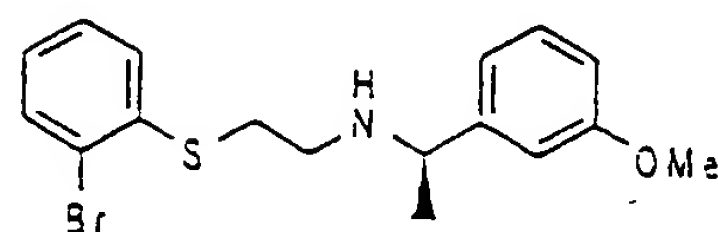
K-2003



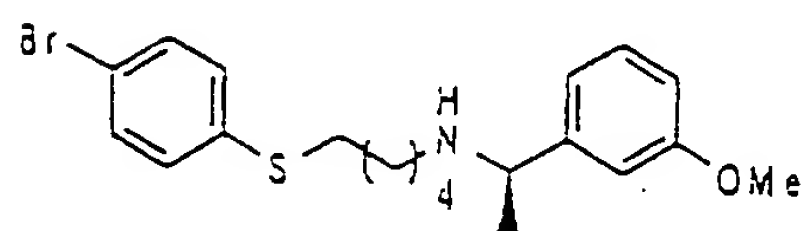
K-2012



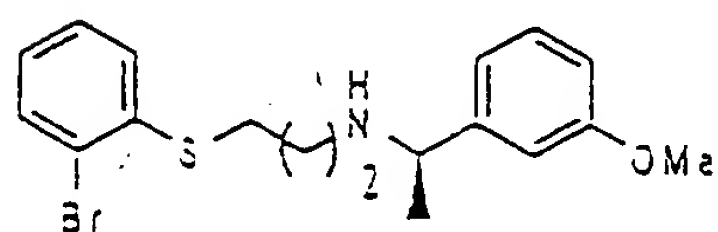
K-2004



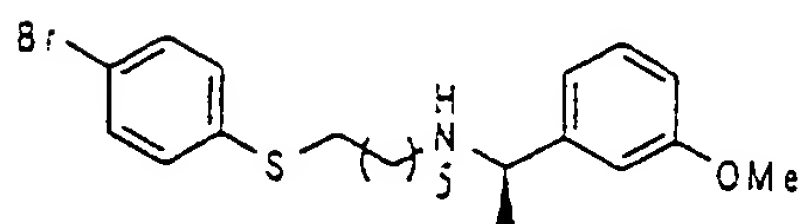
K-2015



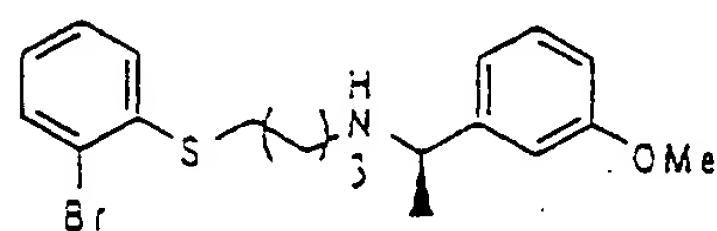
K-2005



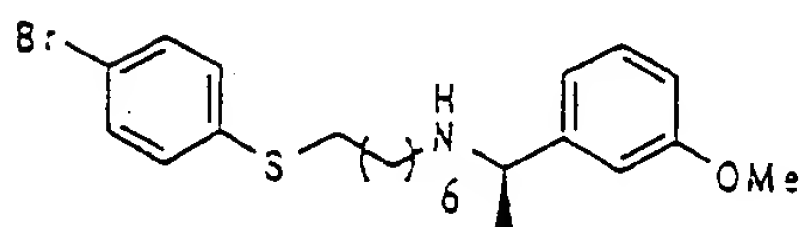
K-2016



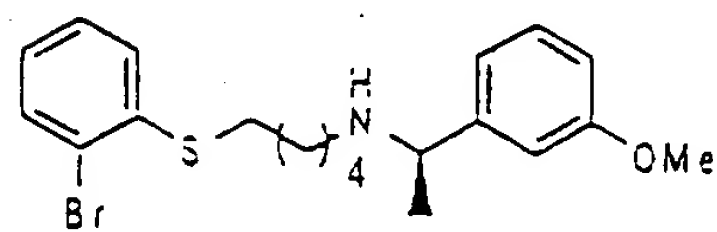
K-2006



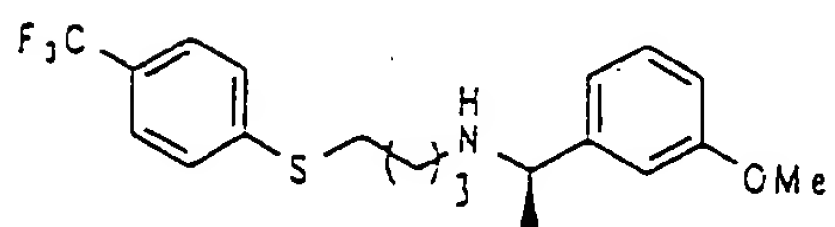
K-2017



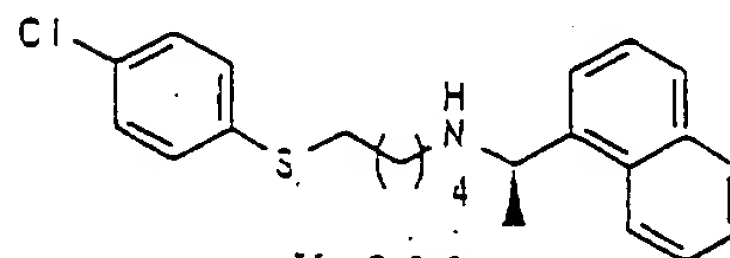
K-2007



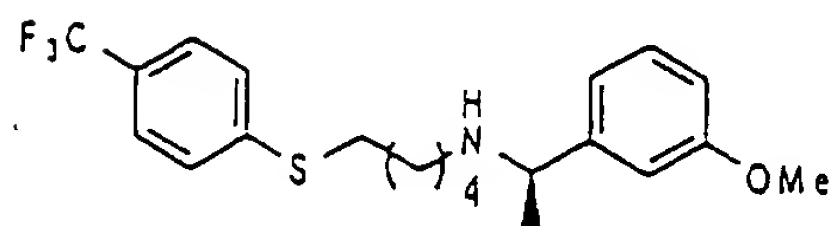
K-2018



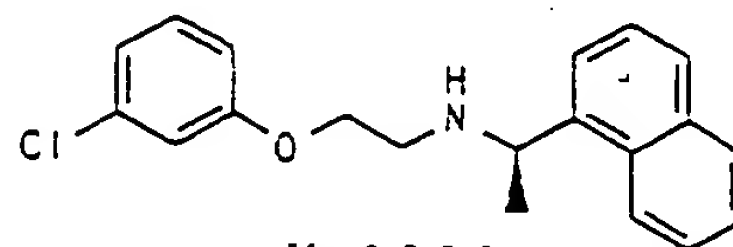
K-2010



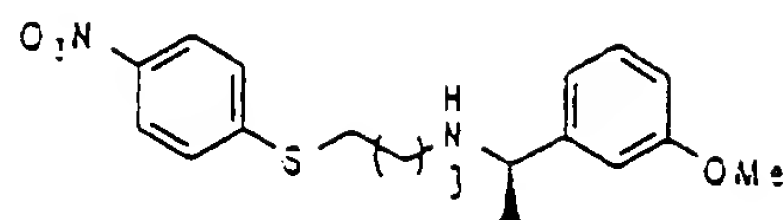
K-2027



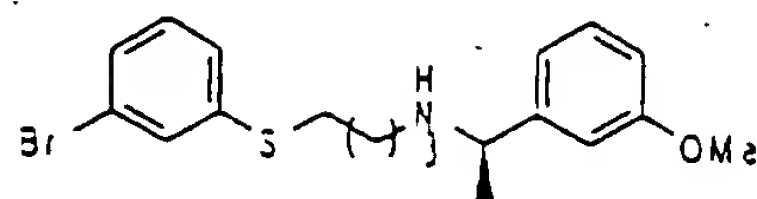
K-2011



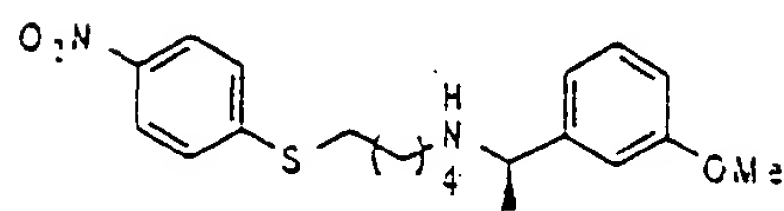
K-2030



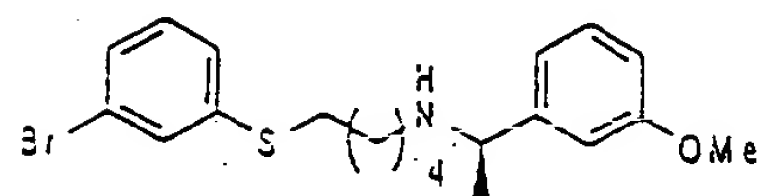
K-2033



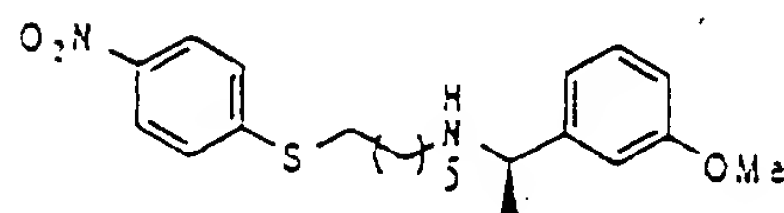
K-2047



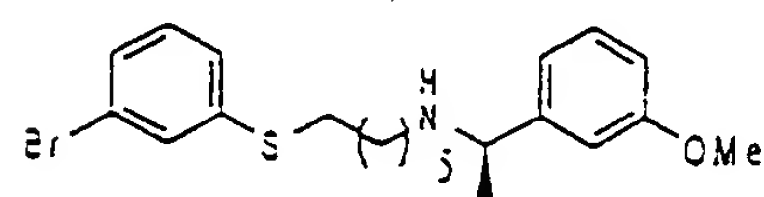
K-2034



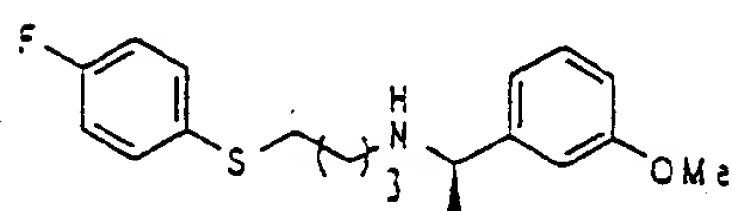
K-2048



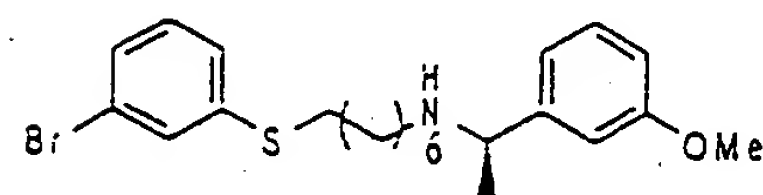
K-2035



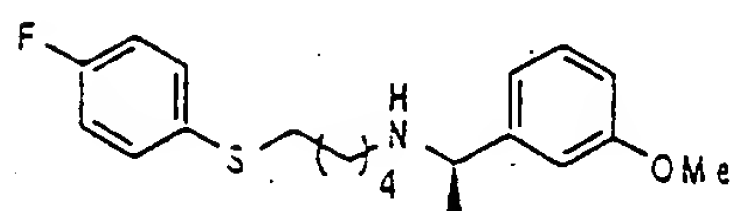
K-2049



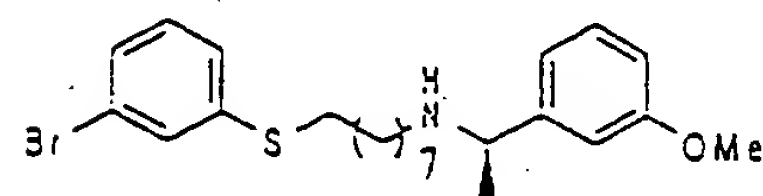
K-2040



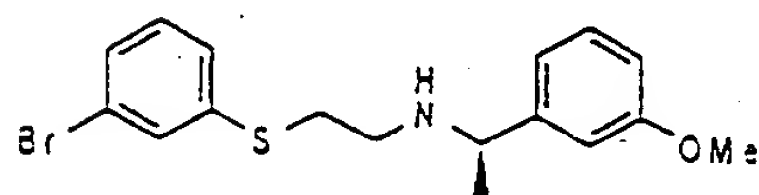
K-2050



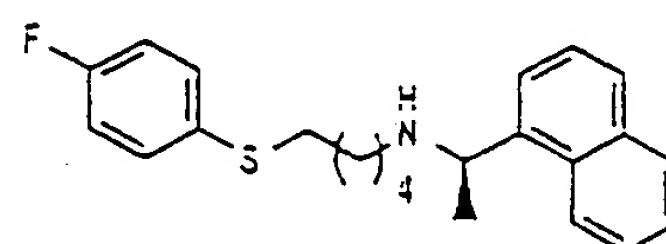
K-2041



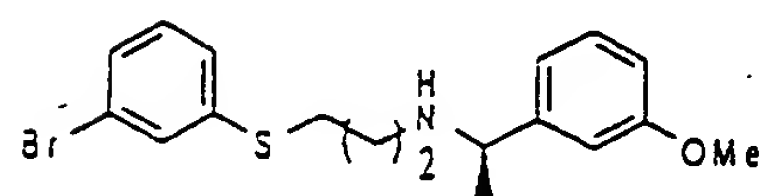
K-2051



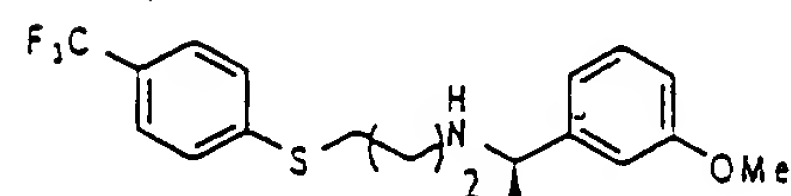
K-2045



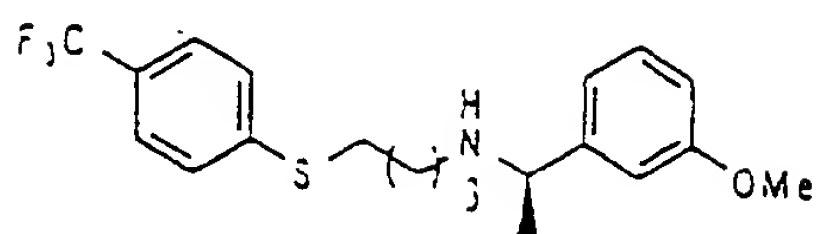
K-2052



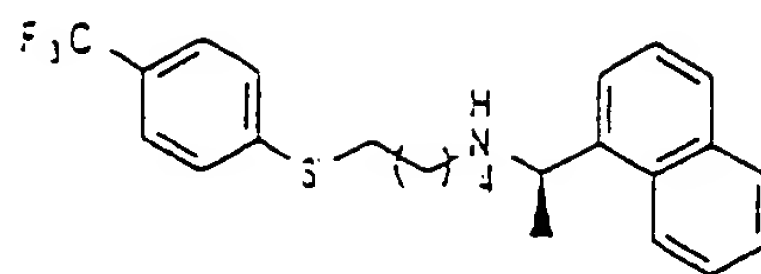
K-2046



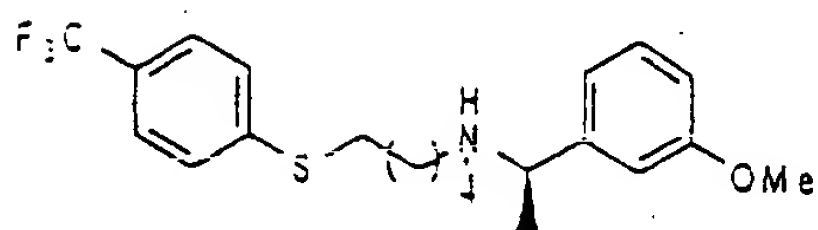
K-2055



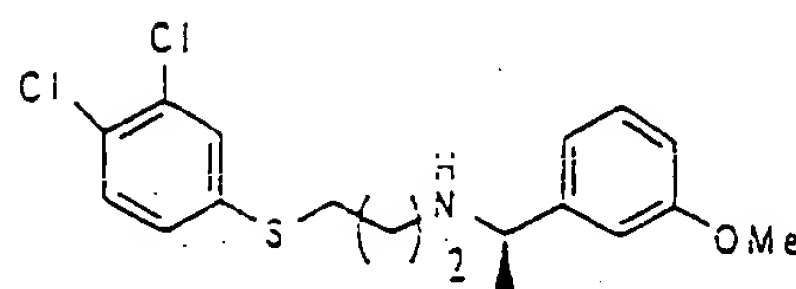
K-2056



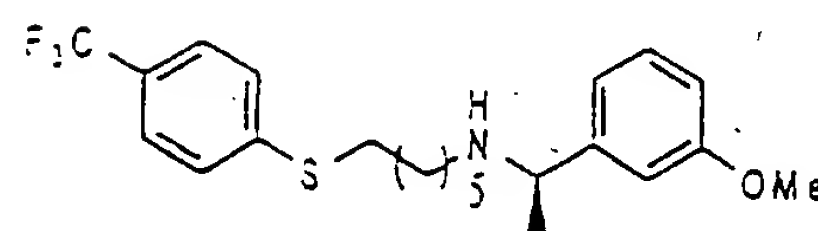
K-2076



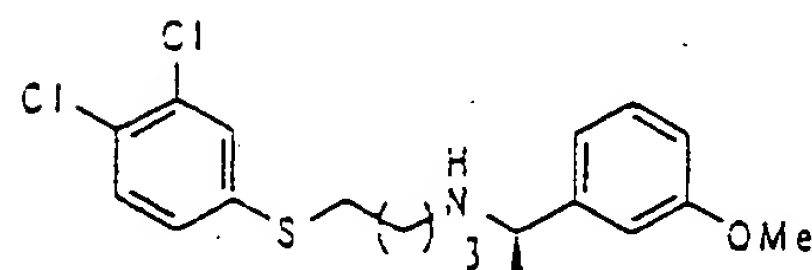
K-2057



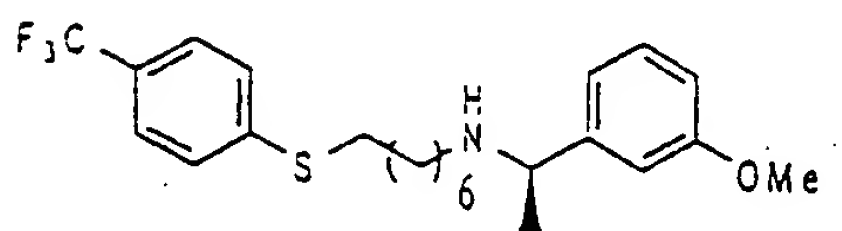
K-2078



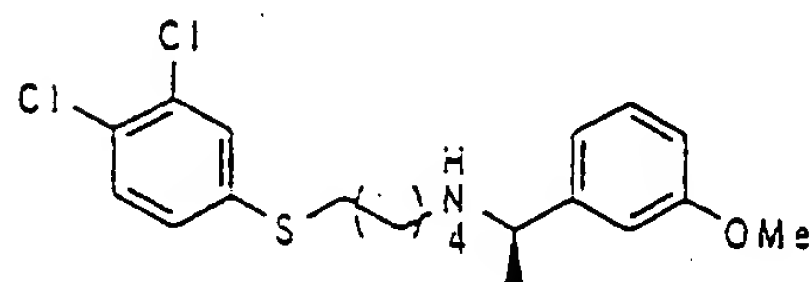
K-2058



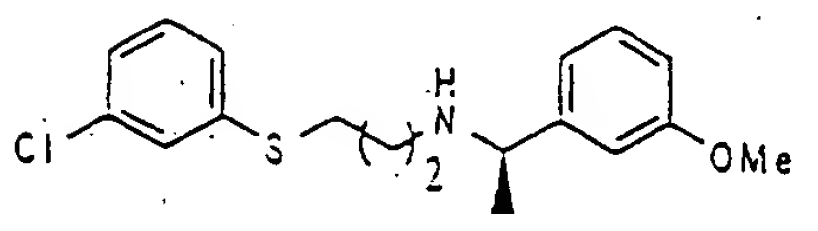
K-2079



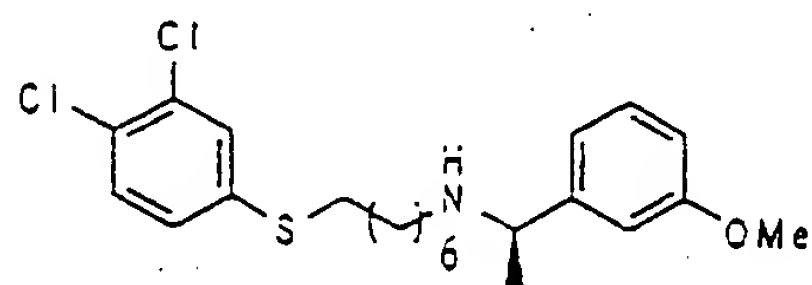
K-2059



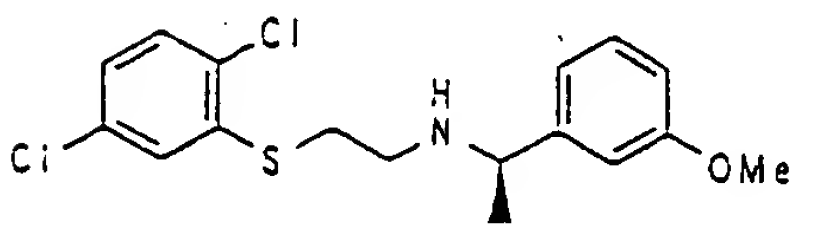
K-2080



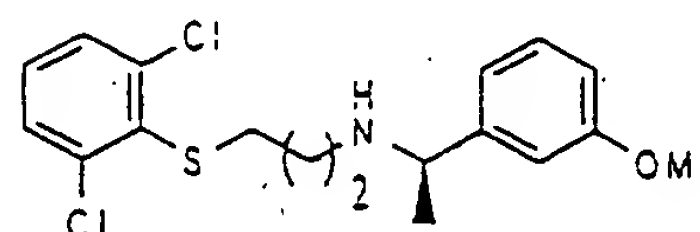
K-2061



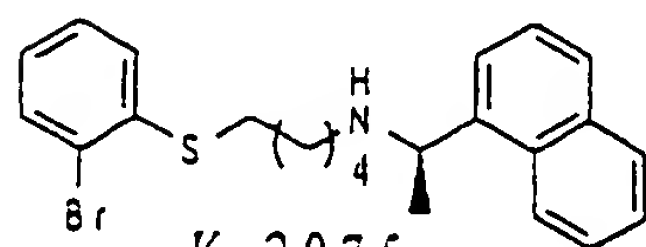
K-2082



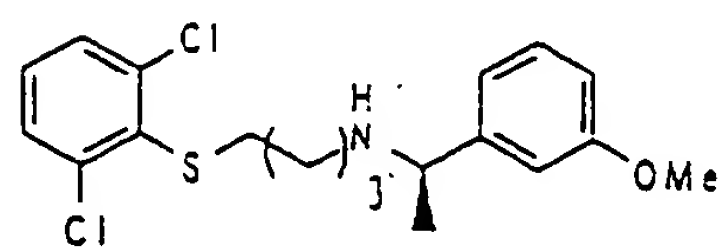
K-2066



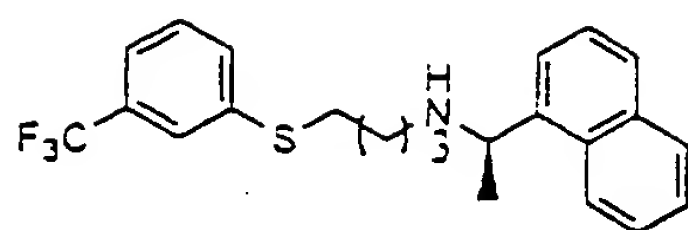
K-2084



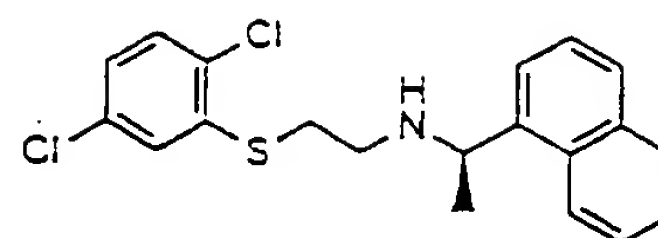
K-2075



K-2085



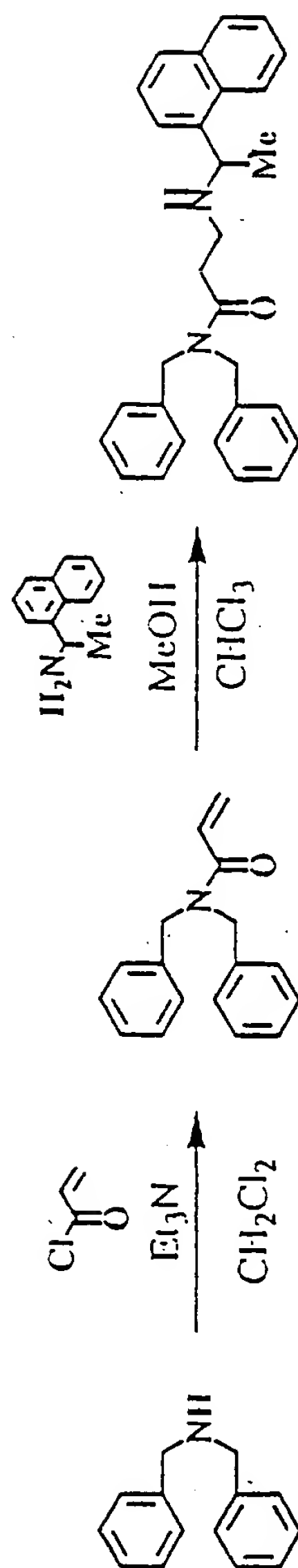
K-2087



K-2117

図 13





K-2177

FIG 14

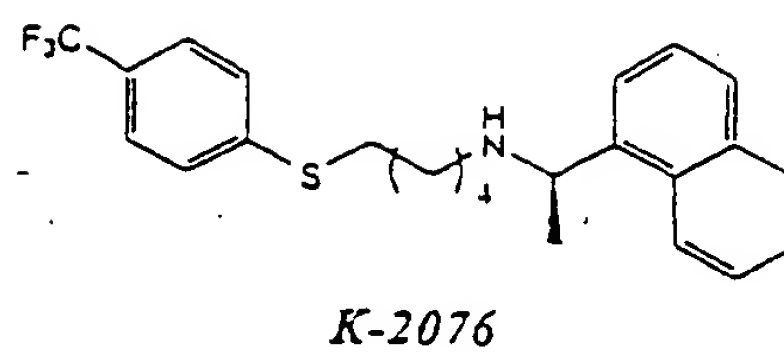
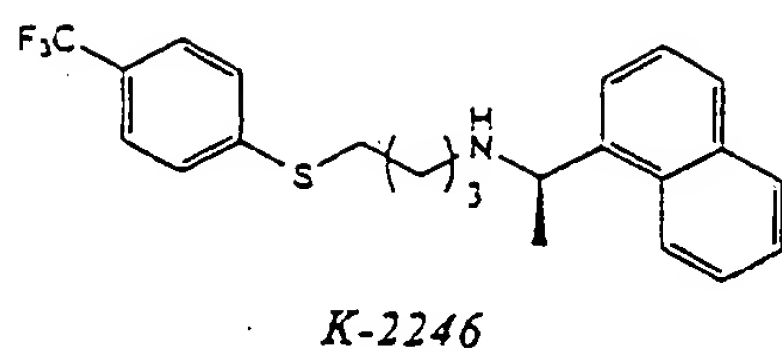
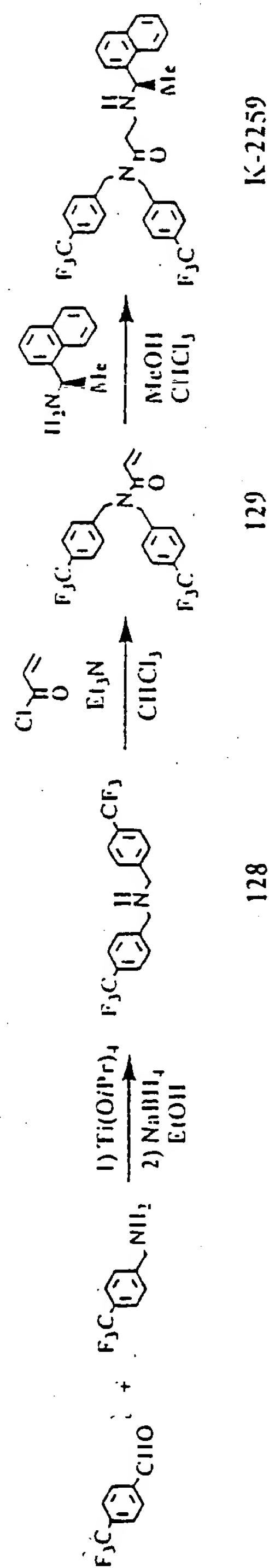
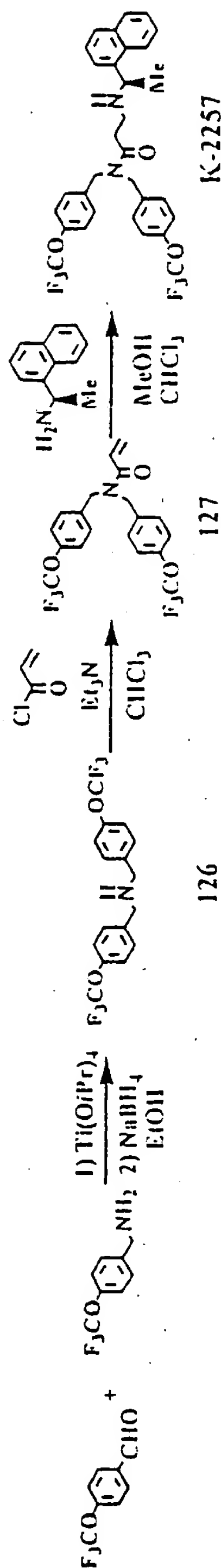
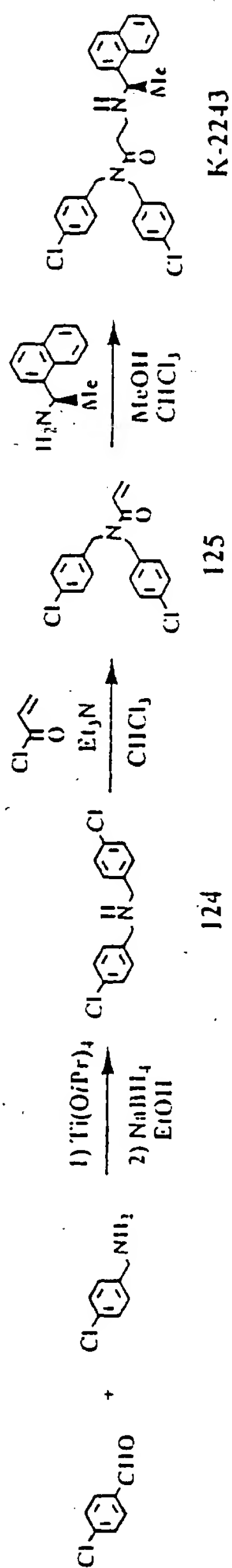
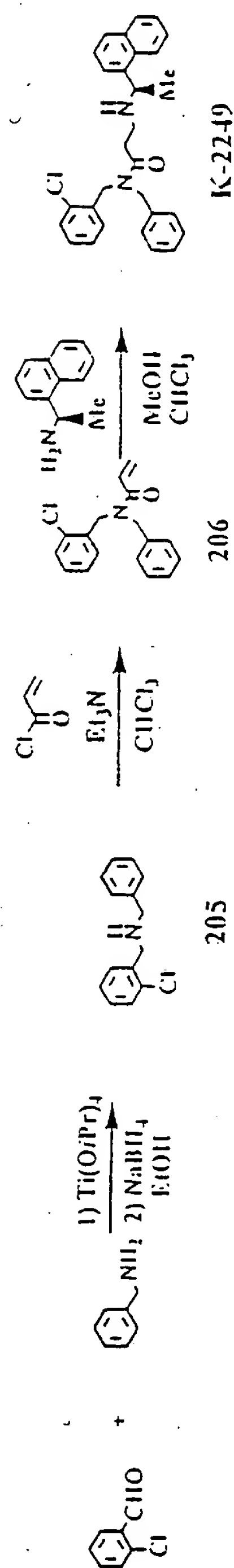
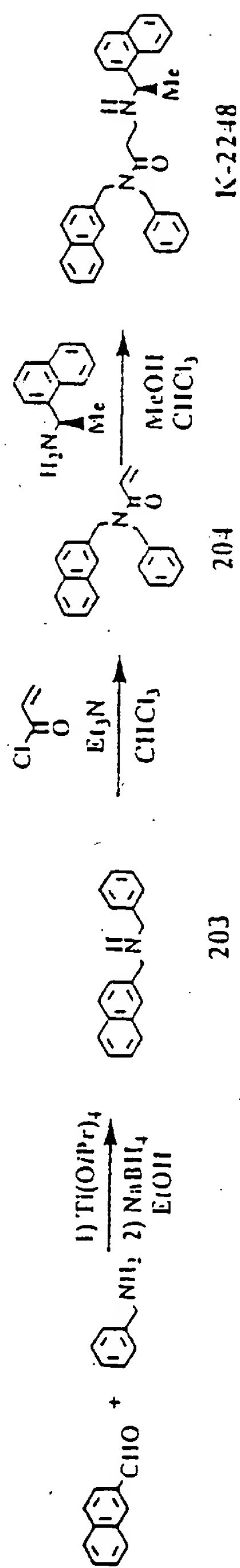
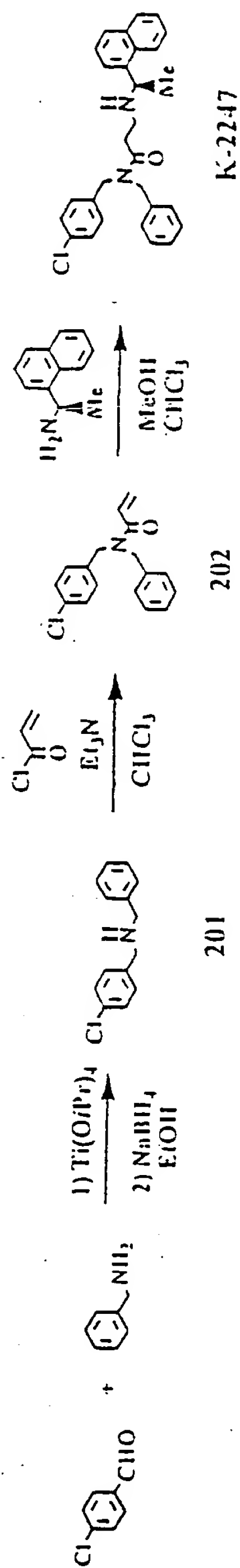
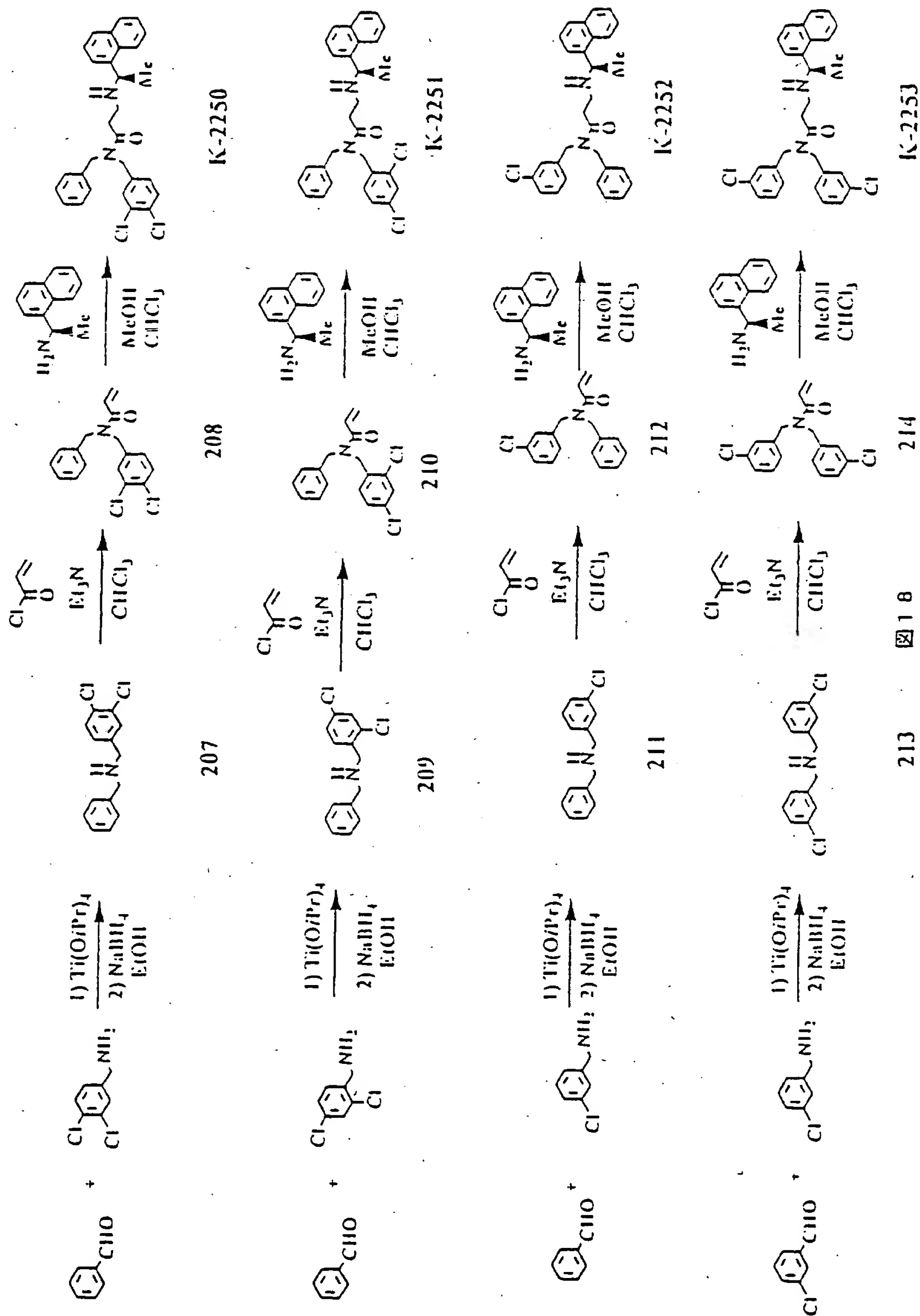
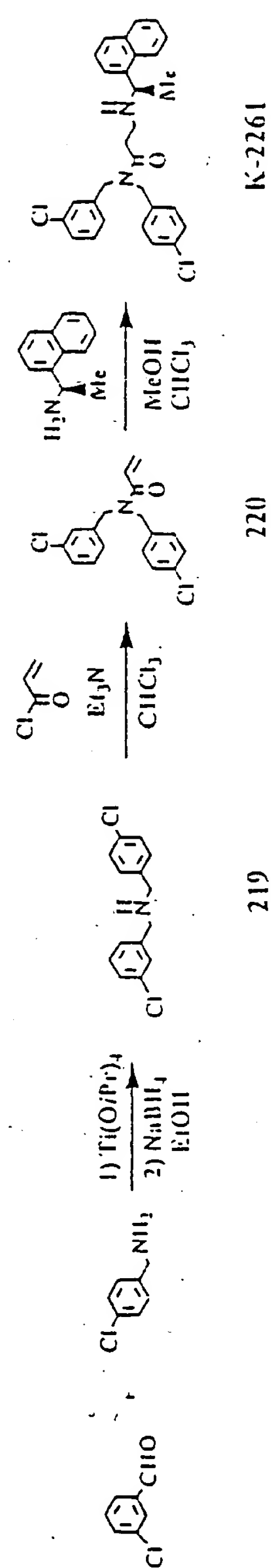
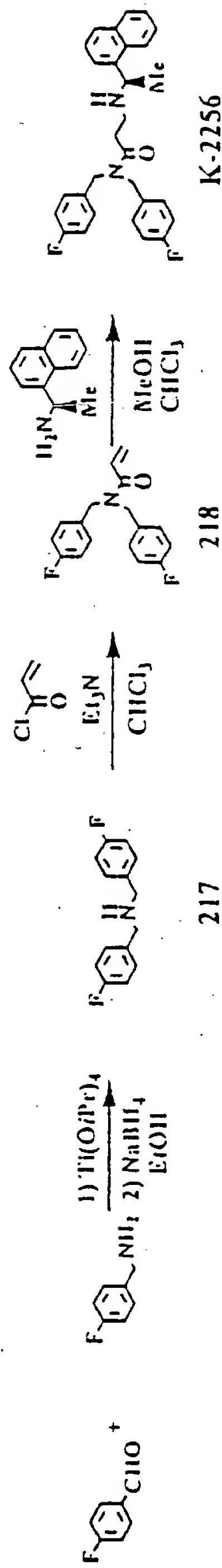
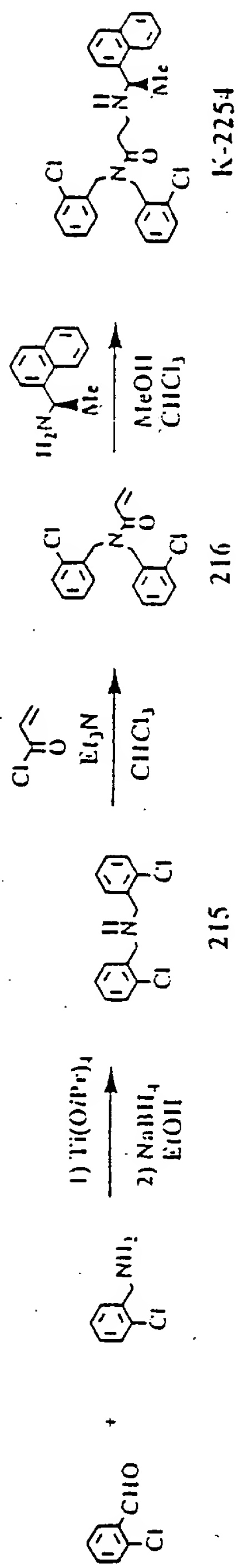


図 15









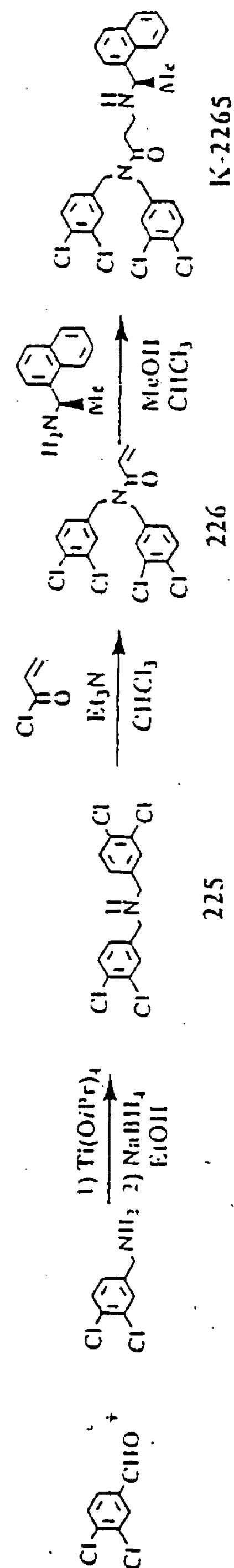
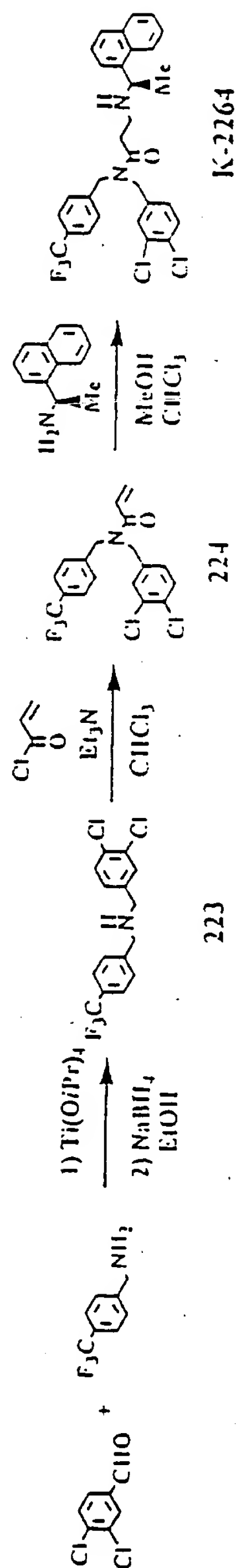
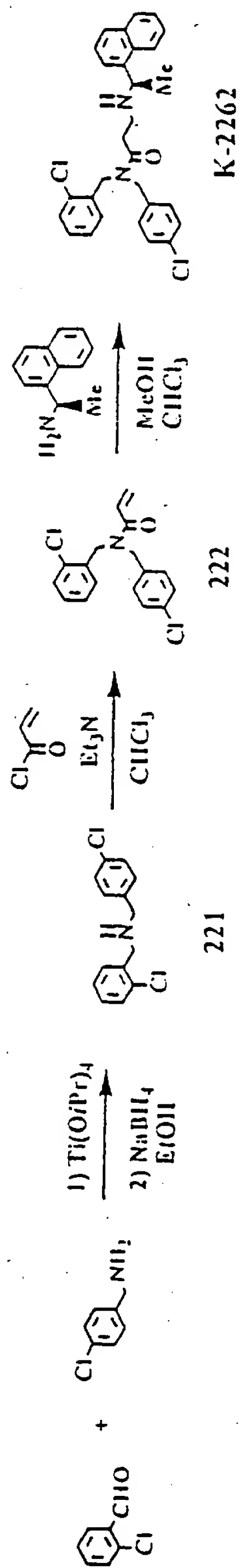
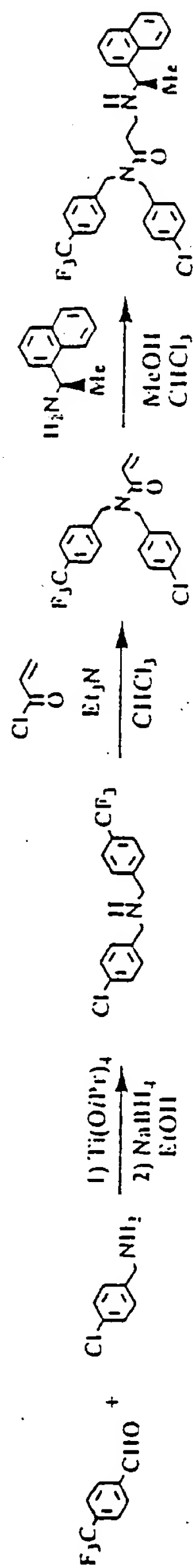


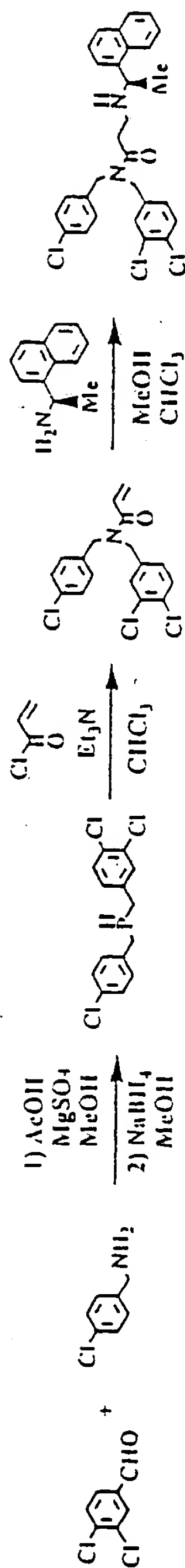
FIG 20



227

228

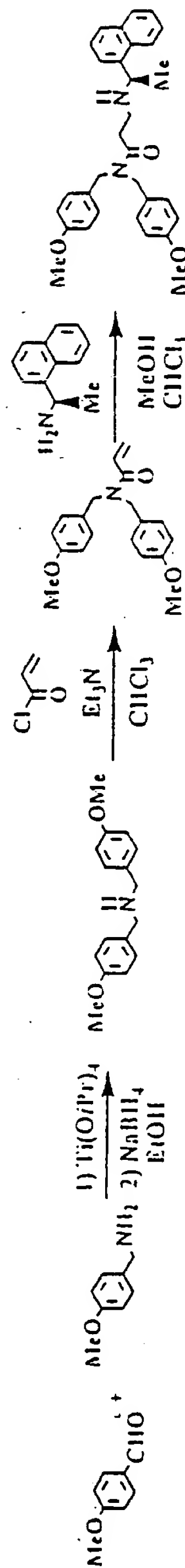
K-2266



229

230

K-2267



231

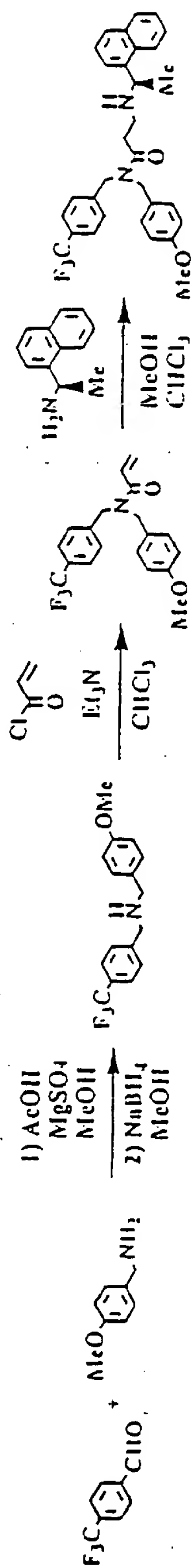
232

K-2270

図 2 1

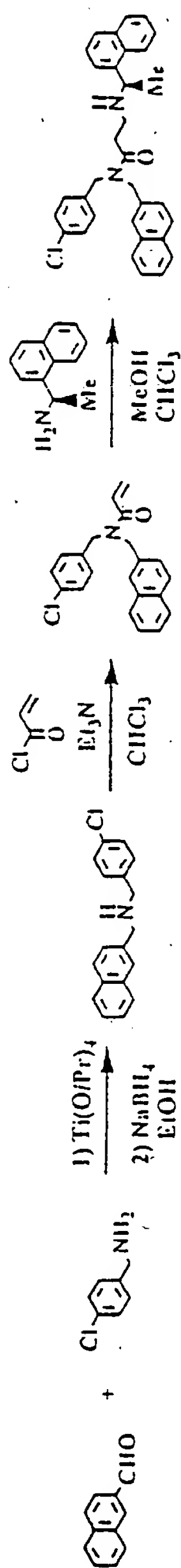






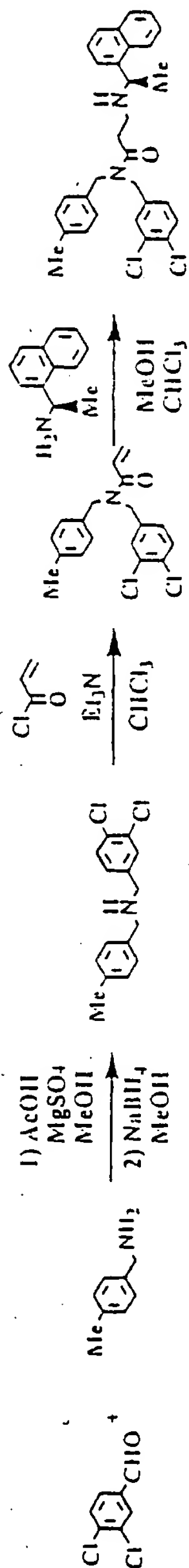
K-2290

240



K-2291

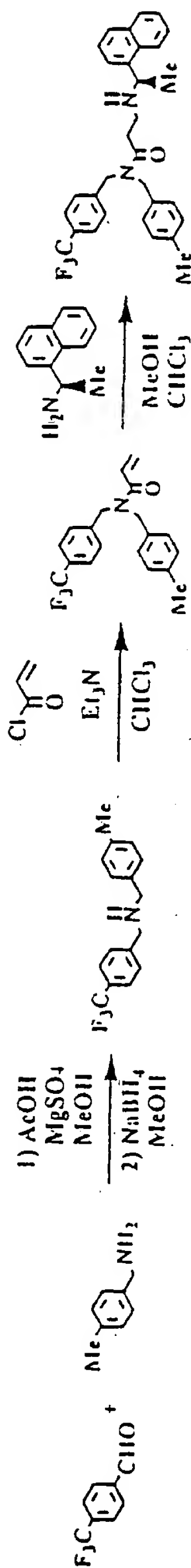
242



K-2294

244

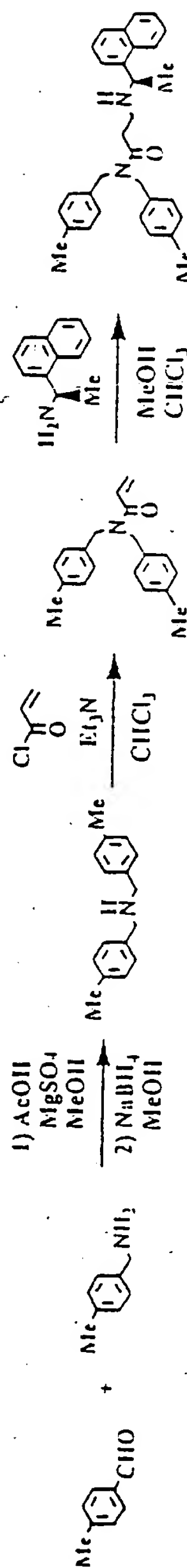
図 23



K-2299

246

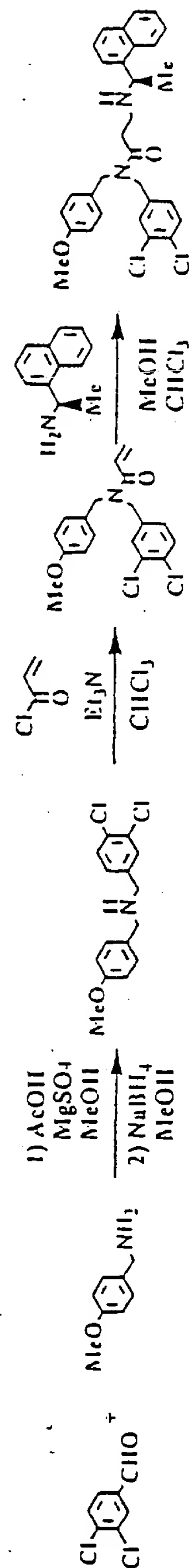
245



K-2300

248

247

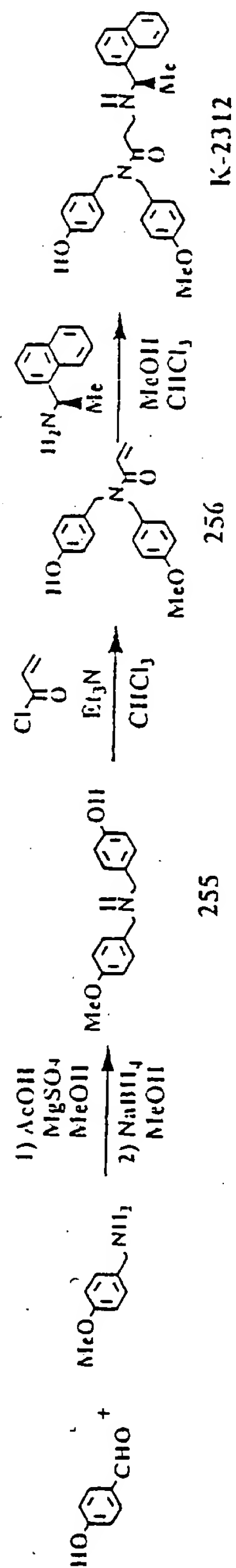
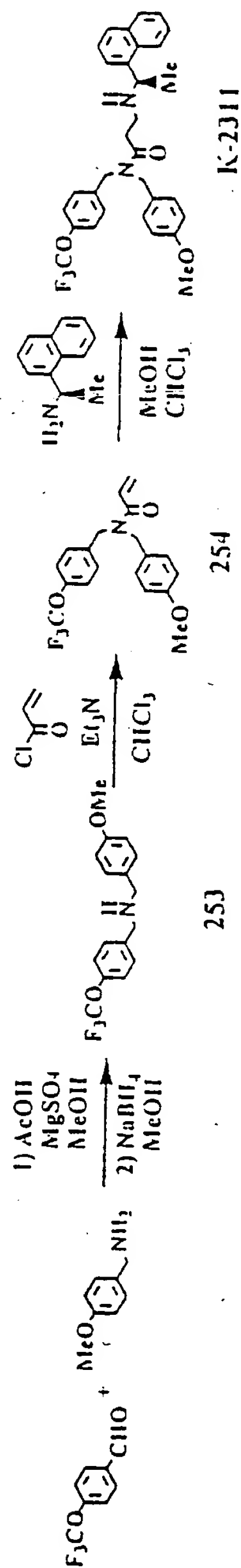
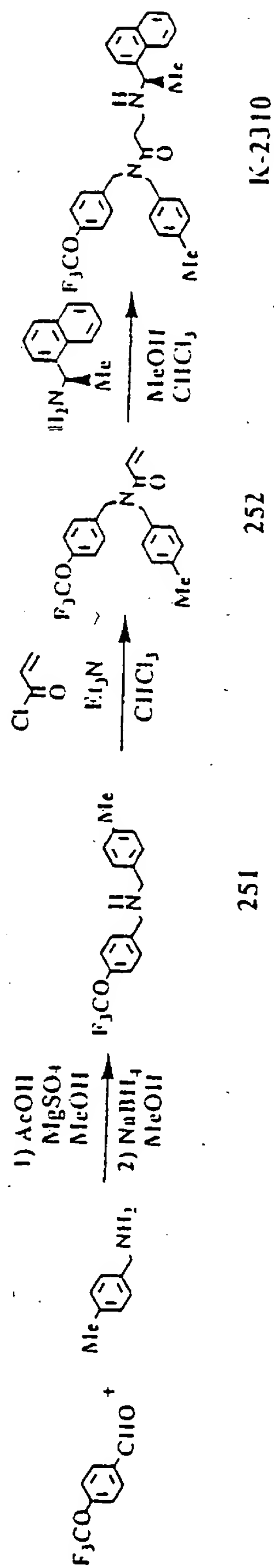


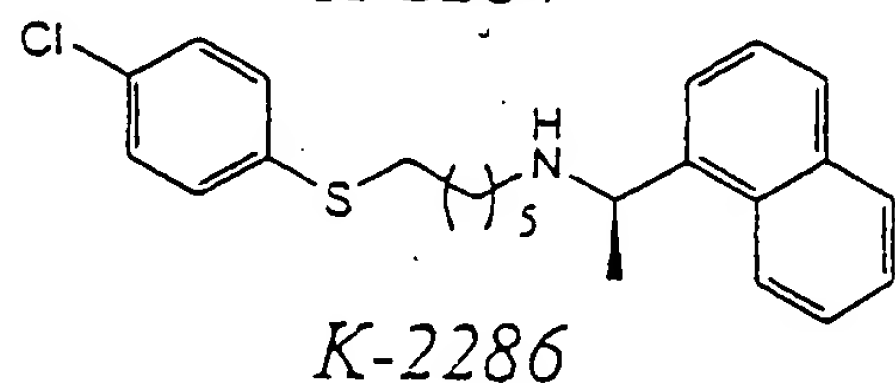
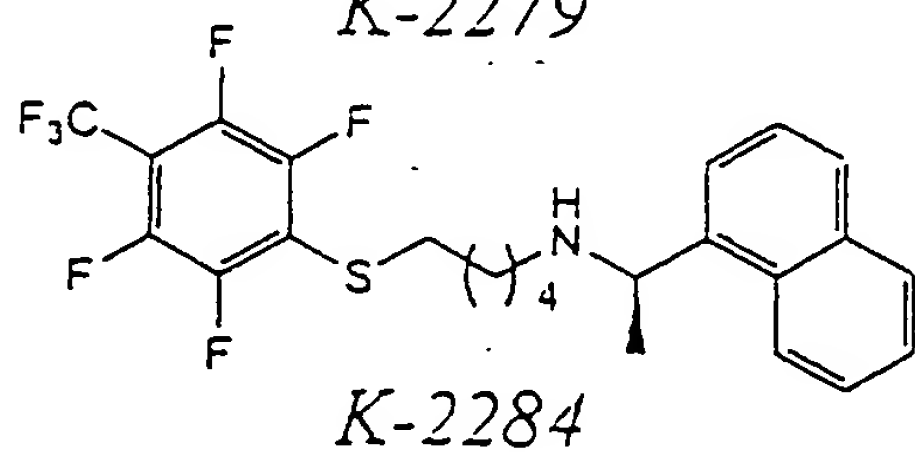
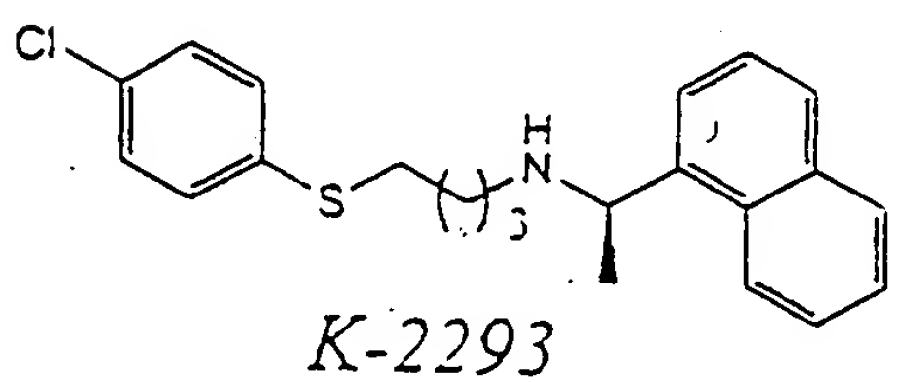
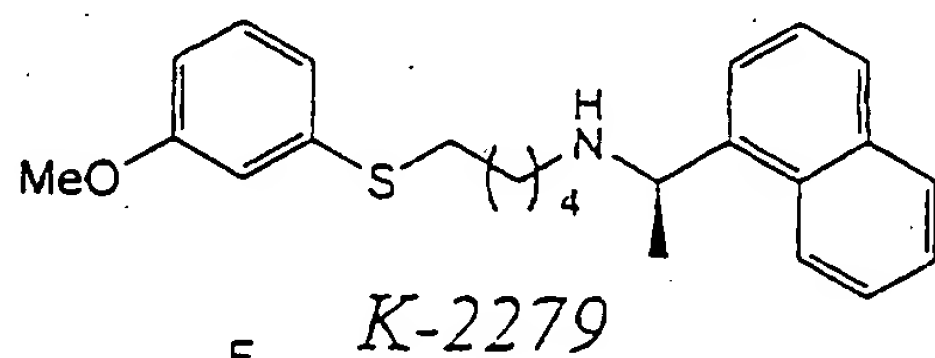
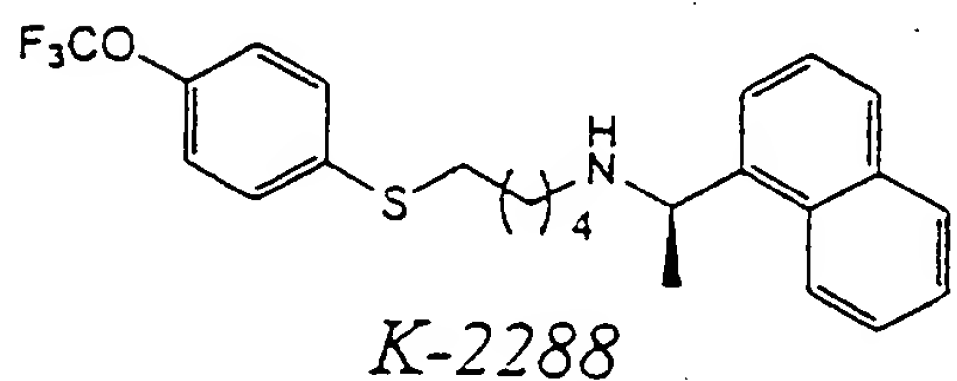
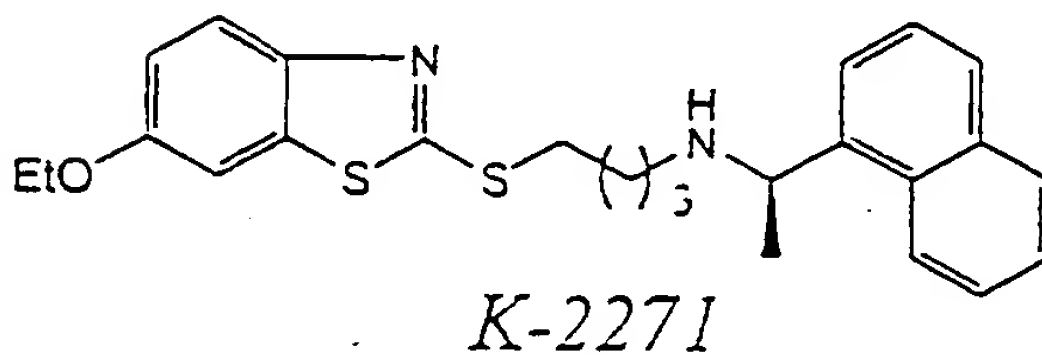
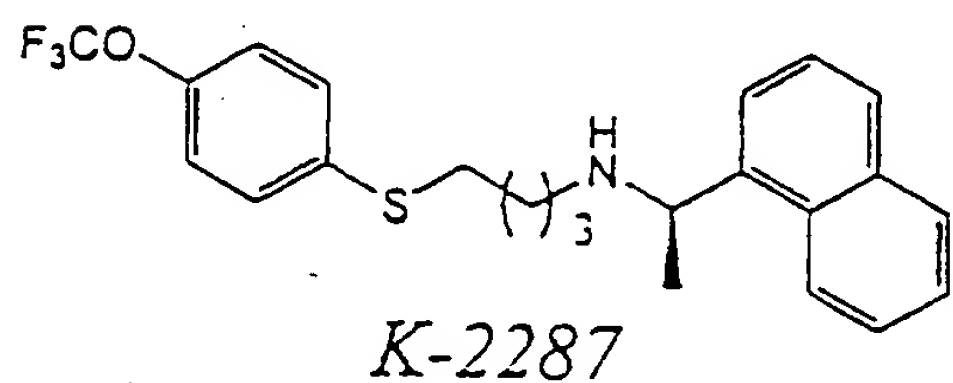
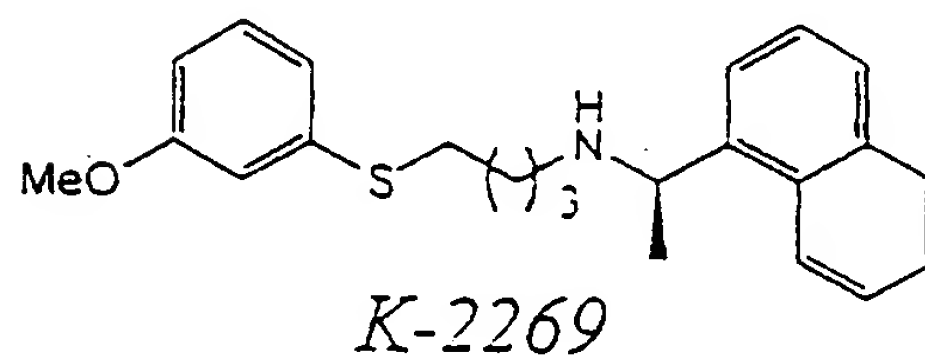
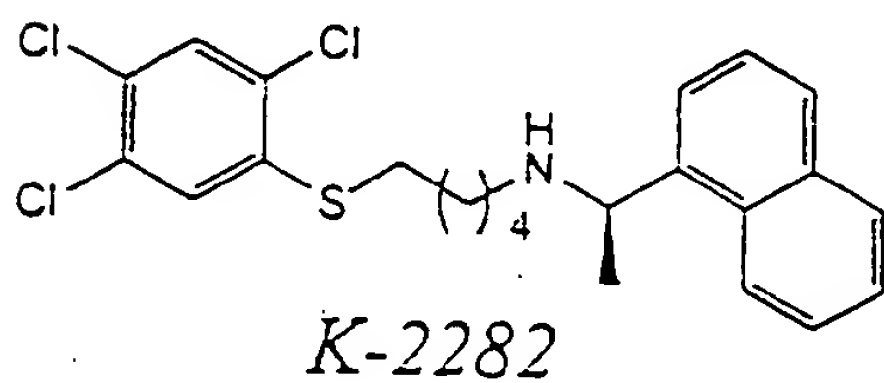
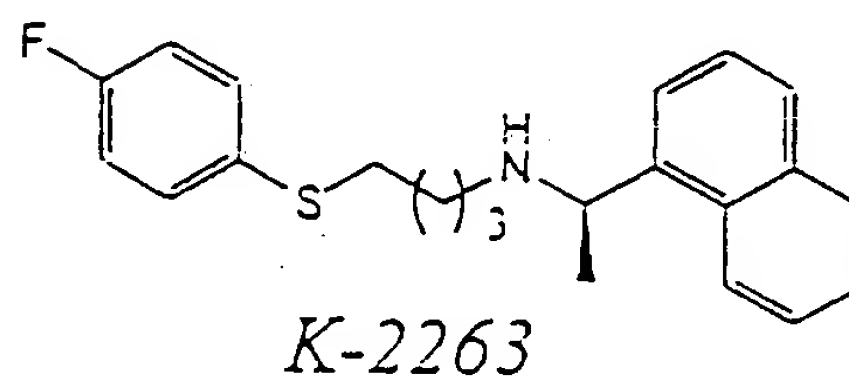
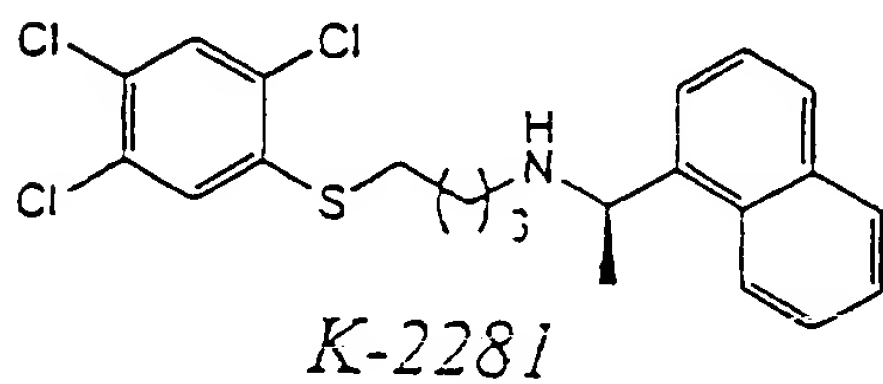
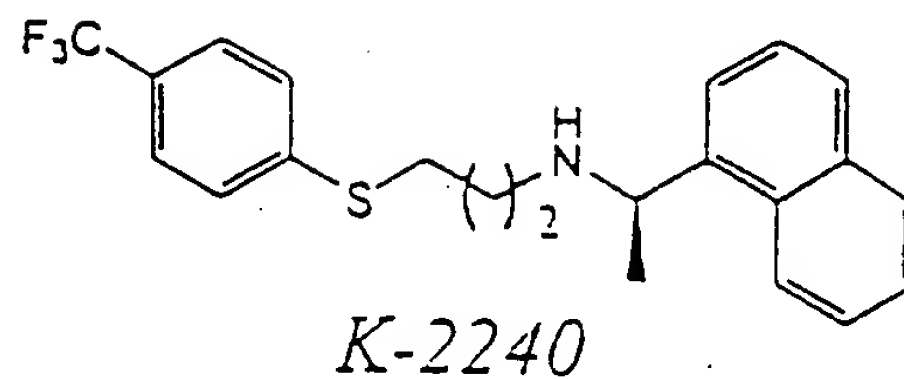
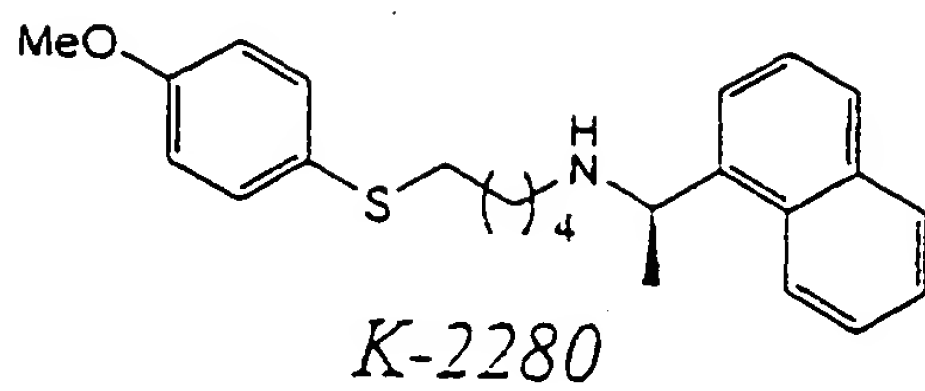
K-2309

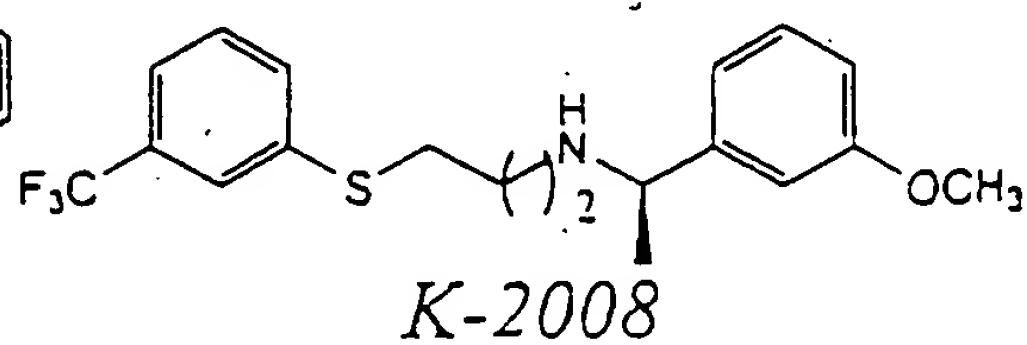
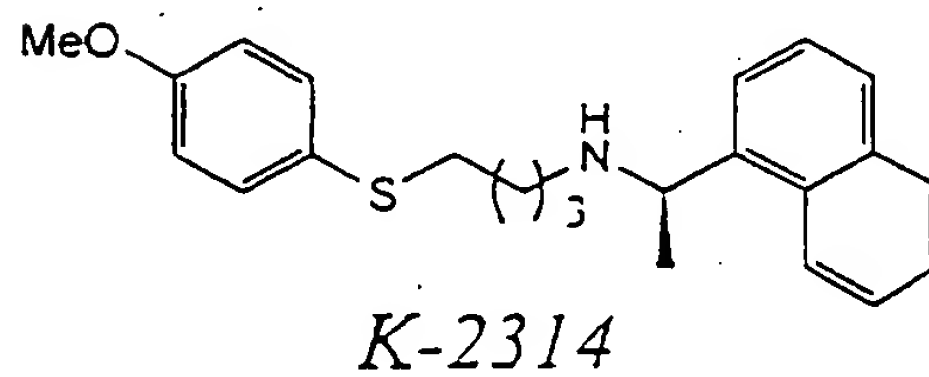
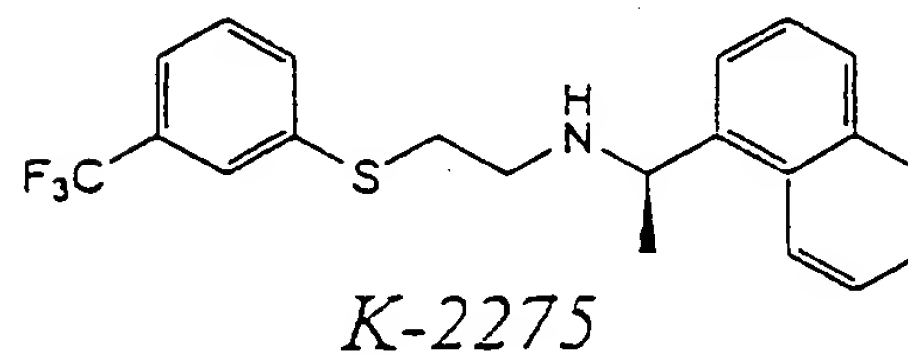
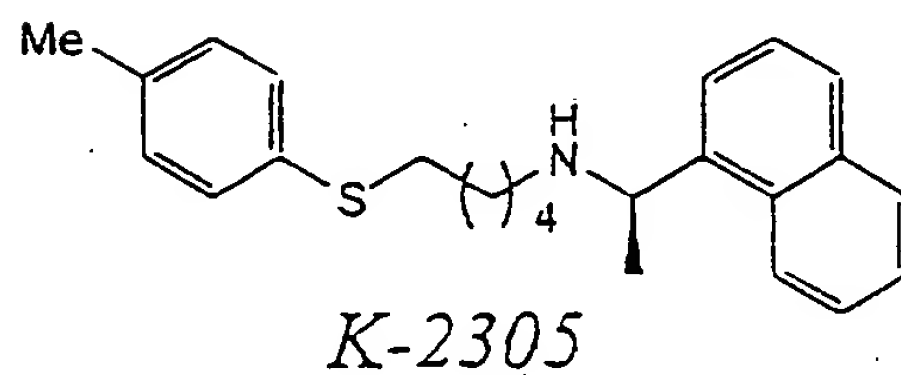
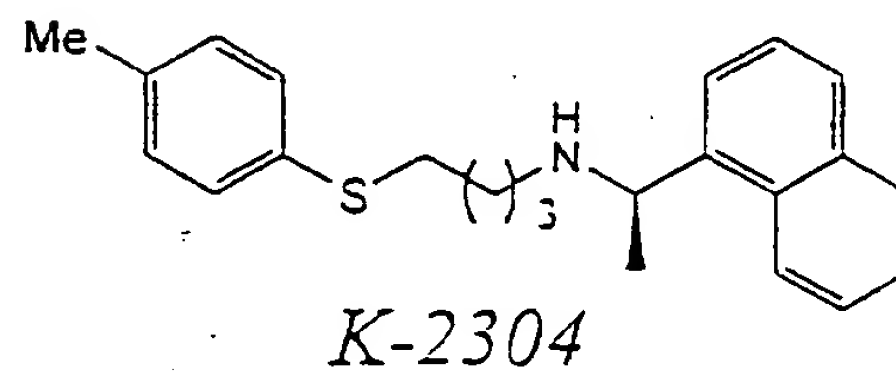
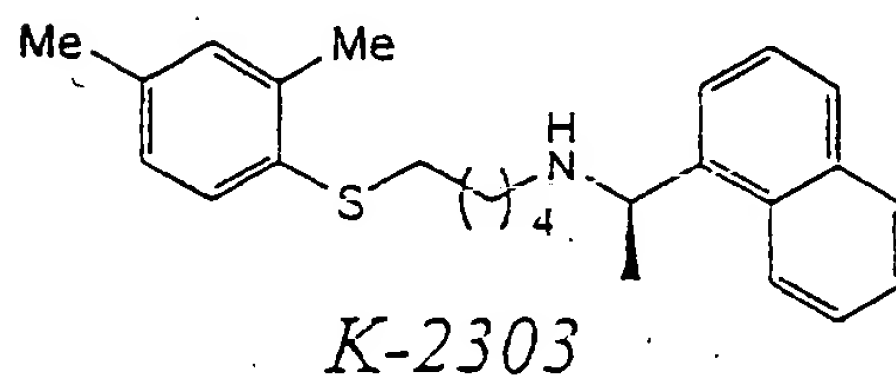
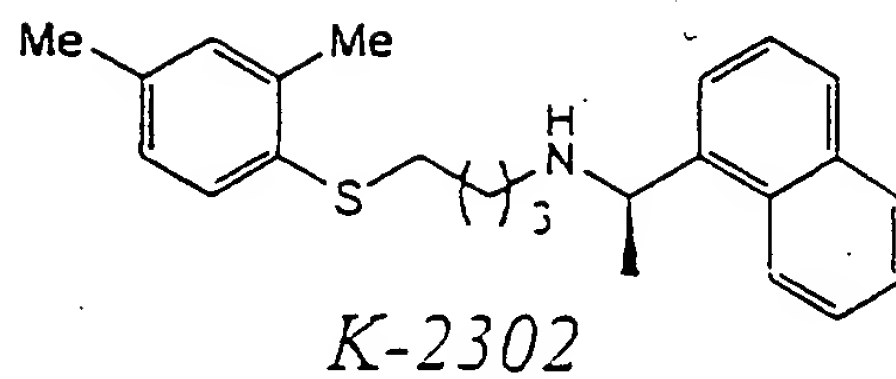
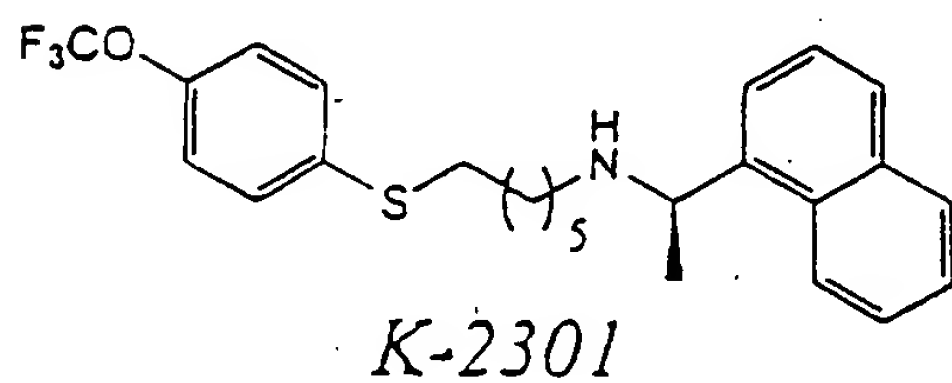
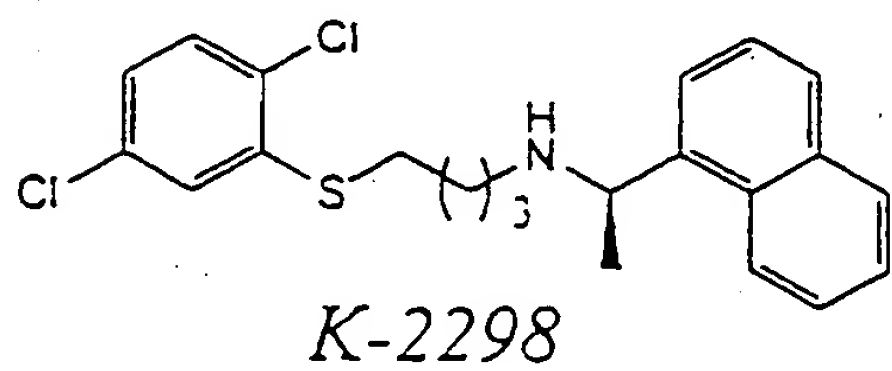
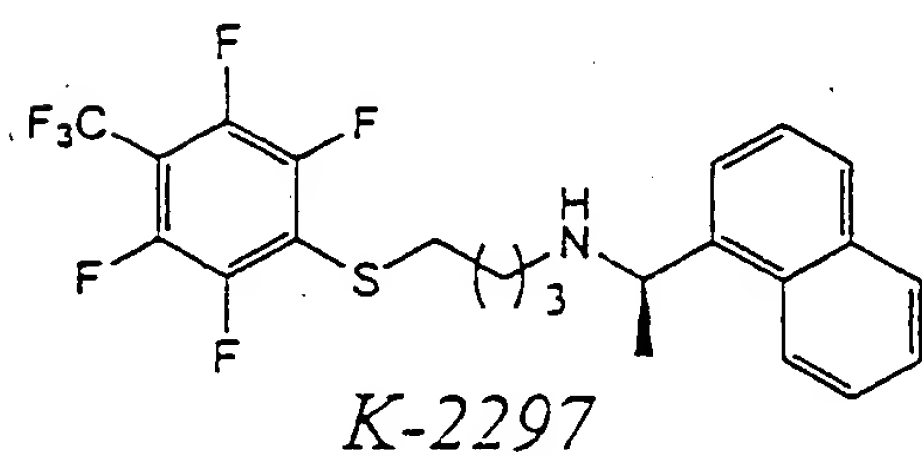
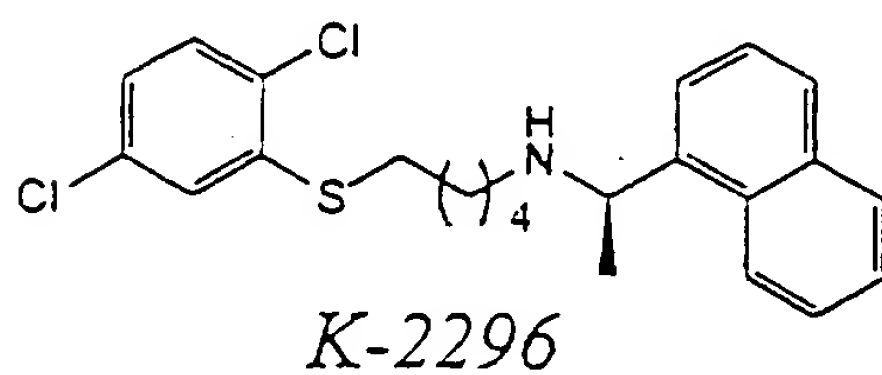
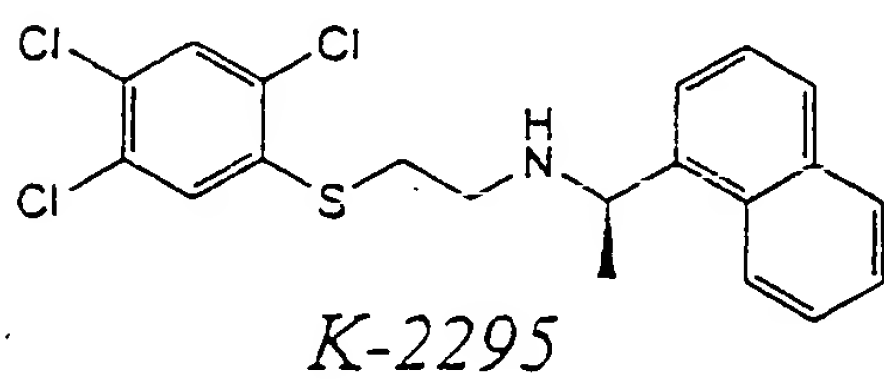
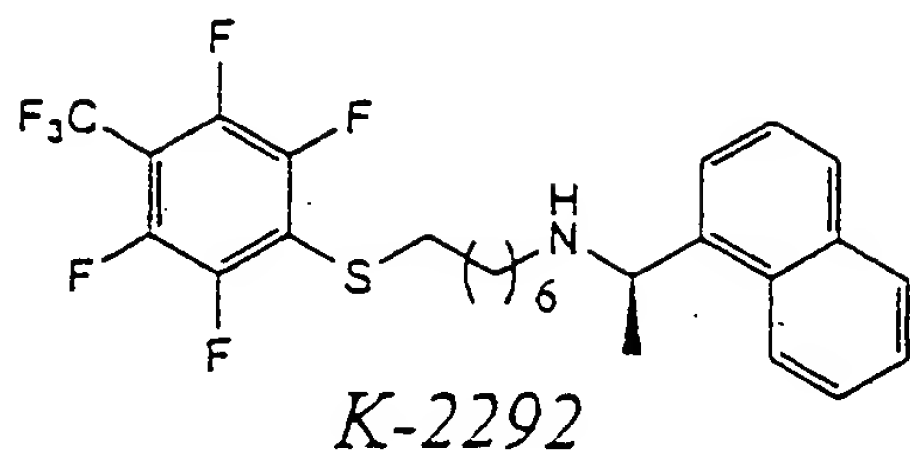
250

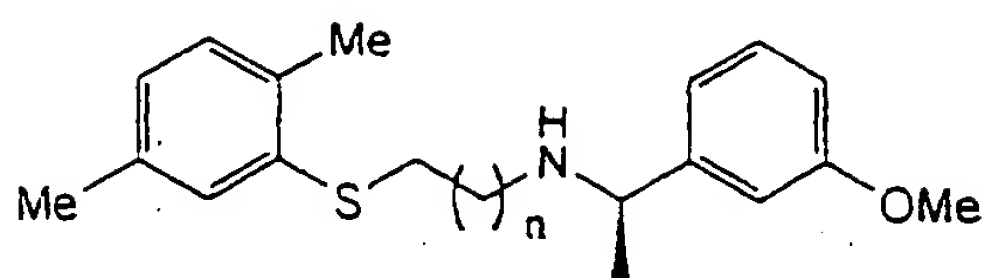
249

24









S1: n=1

S4: n=4

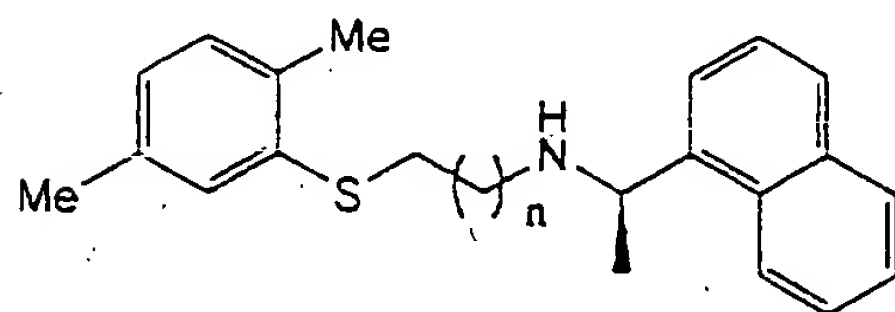
S7: n=7

S2: n=2

S5: n=5

S3: n=3

S6: n=6



S8: n=1

S11: n=4

S14: n=7

S9: n=2

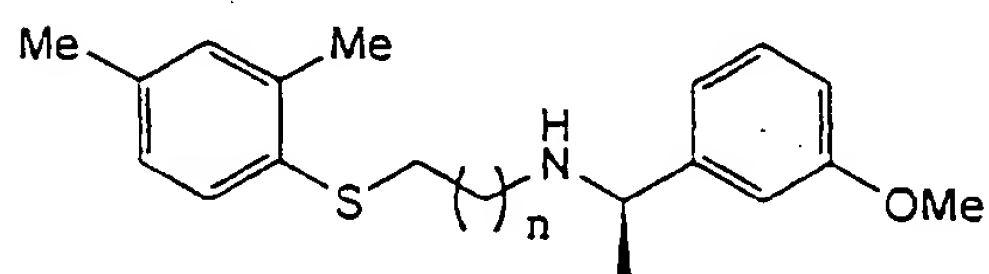
S12: n=5

S15: n=9

S10: n=3

S13: n=6

S16: n=11



S17: n=1

S20: n=4

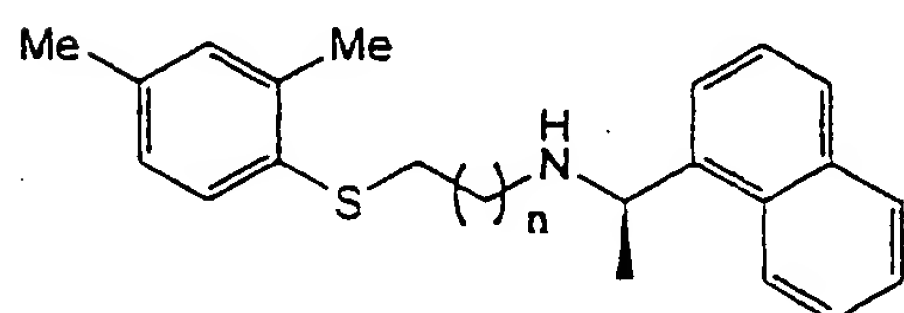
S23: n=7

S18: n=2

S21: n=5

S19: n=3

S22: n=6



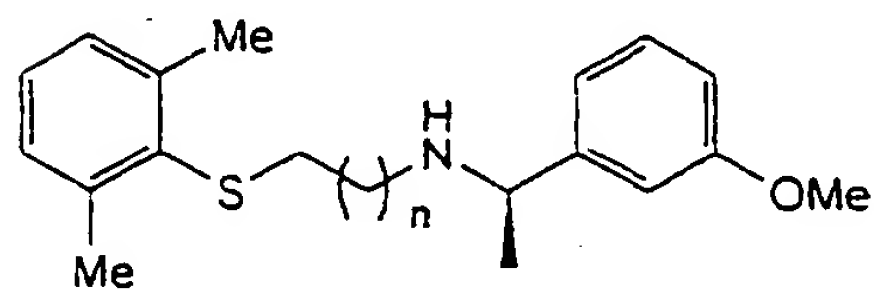
S24: n=1

S27: n=6

S25: n=2

S28: n=7

S26: n=5



S29: n=1

S32: n=4

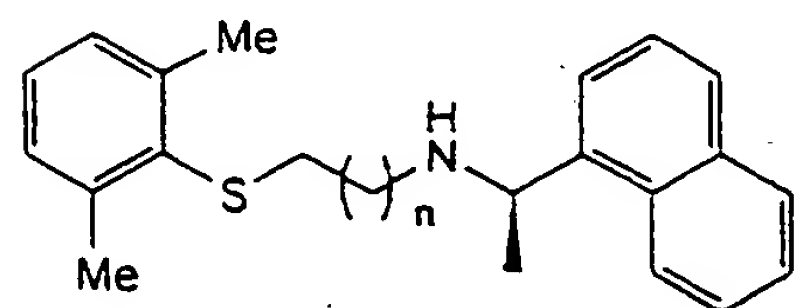
S35: n=7

S30: n=2

S33: n=5

S31: n=3

S34: n=6



S36: n=1

S39: n=4

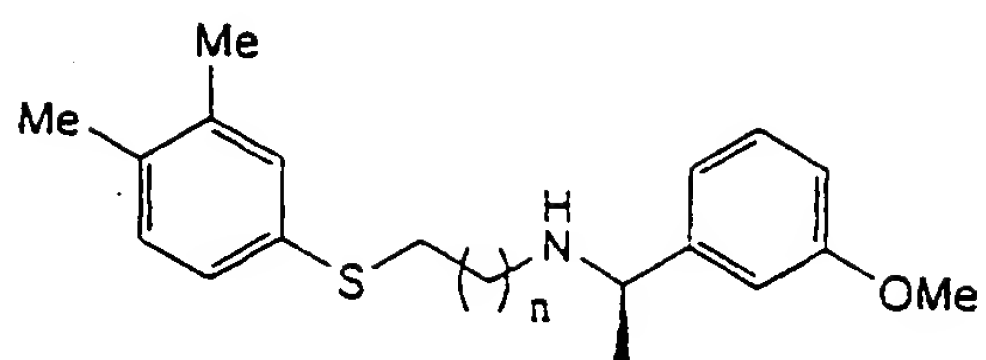
S42: n=7

S37: n=2

S40: n=5

S38: n=3

S41: n=6



S43: n=1

S46: n=4

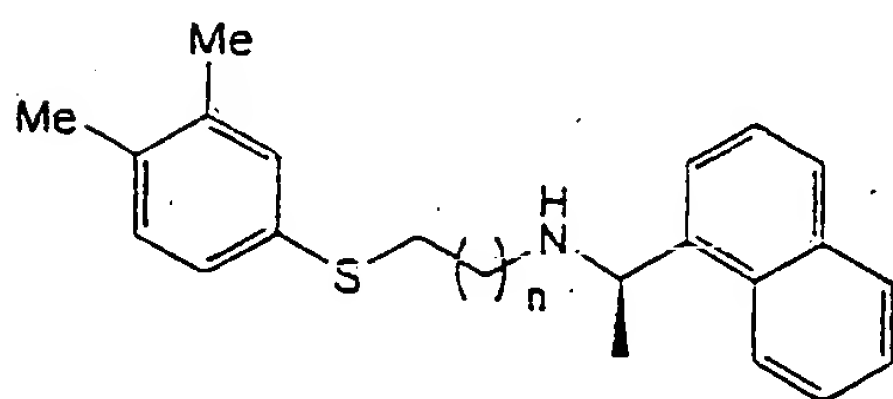
S49: n=7

S44: n=2

S47: n=5

S45: n=3

S48: n=6



S50: n=1

S53: n=4

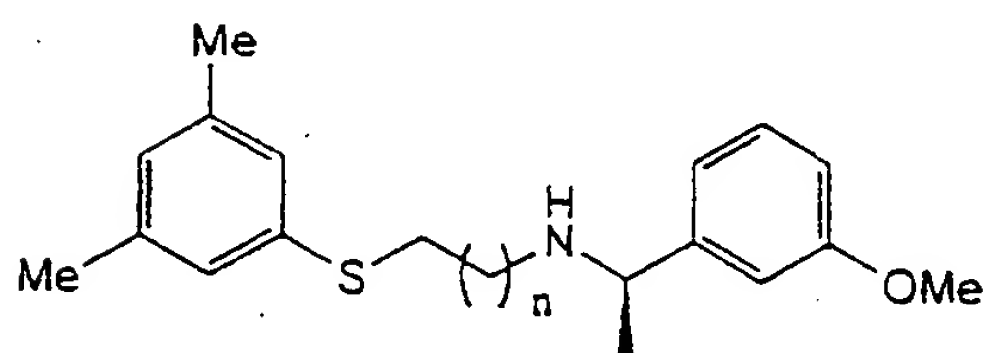
S56: n=7

S51: n=2

S54: n=5

S52: n=3

S55: n=6



S57: n=1

S60: n=4

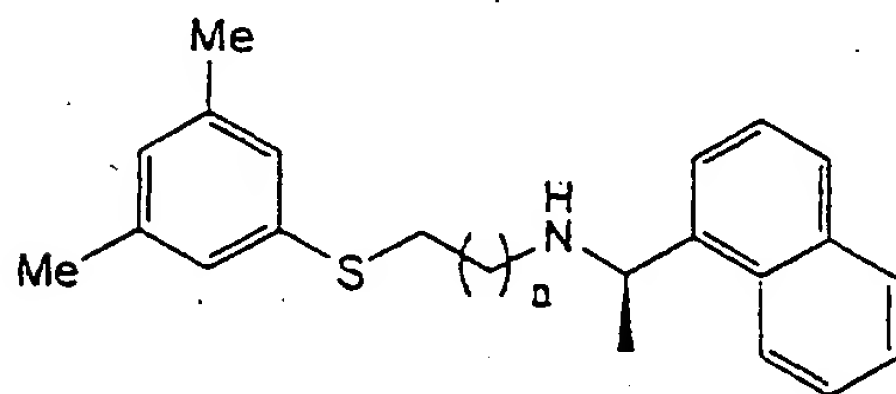
S63: n=7

S58: n=2

S61: n=5

S59: n=3

S62: n=6



S64: n=1

S67: n=4

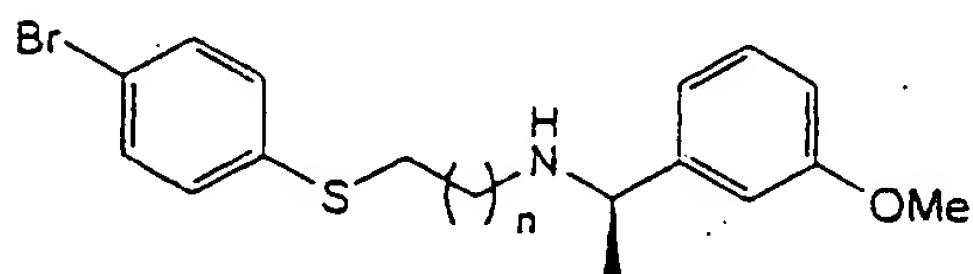
S70: n=7

S65: n=2

S68: n=5

S66: n=3

S69: n=6



S71: n=1

S74: n=4

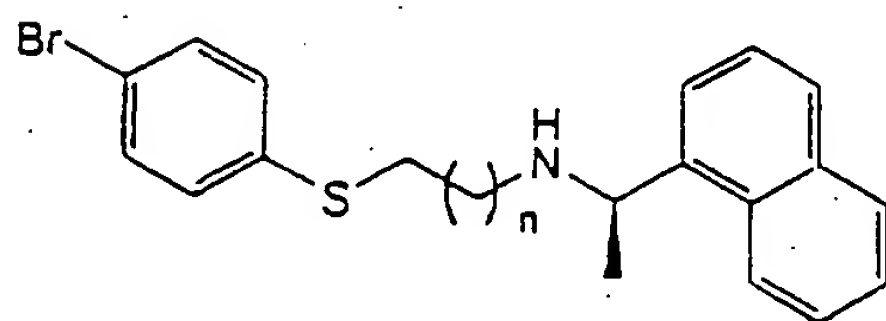
S77: n=7

S72: n=2

S75: n=5

S73: n=3

S76: n=6



S78: n=1

S81: n=4

S84: n=7

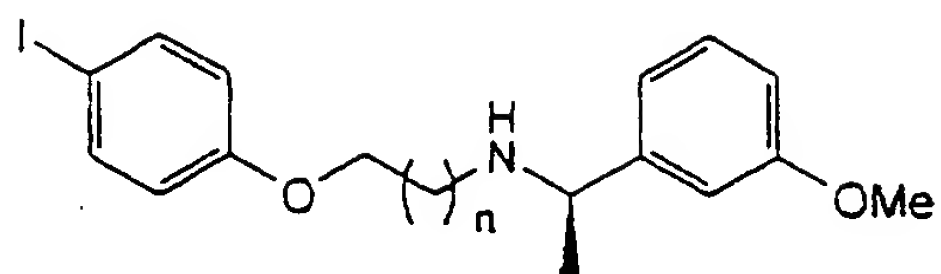
S79: n=2

S82: n=5

S80: n=3

S83: n=6





S85: n=2

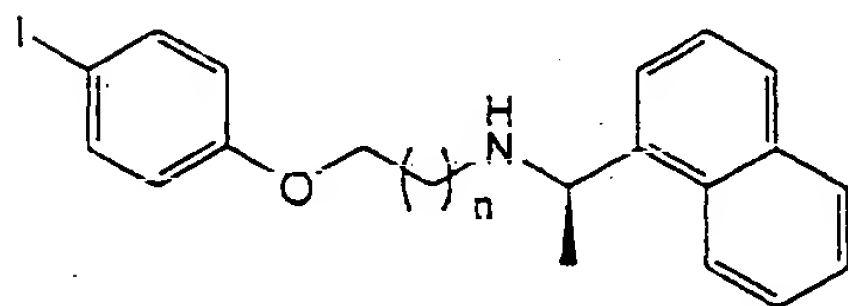
S88: n=5

S86: n=3

S89: n=6

S87: n=4

S90: n=7



S91: n=2

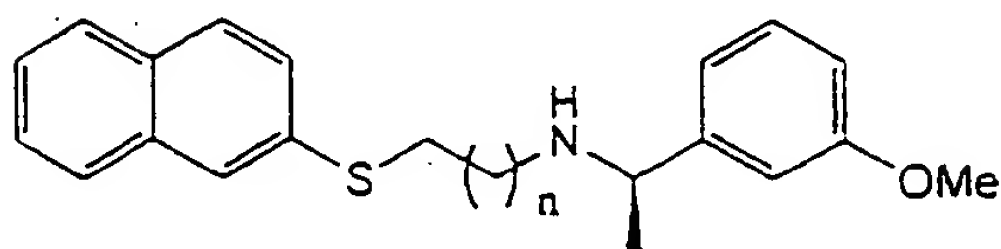
S94: n=5

S92: n=3

S95: n=6

S93: n=4

S96: n=7



S97: n=1

S100: n=4

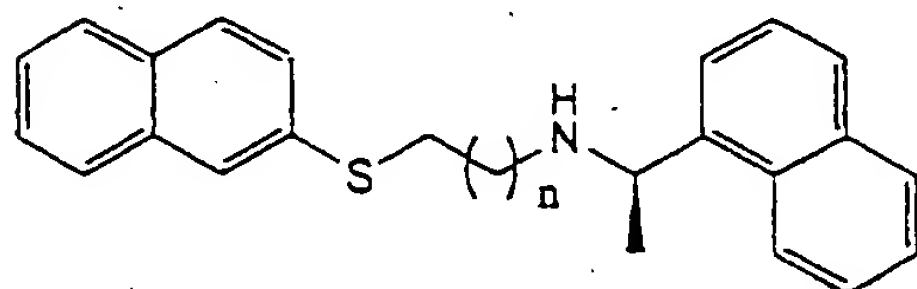
S103: n=7

S98: n=2

S101: n=5

S99: n=3

S102: n=6



S104: n=1

S107: n=4

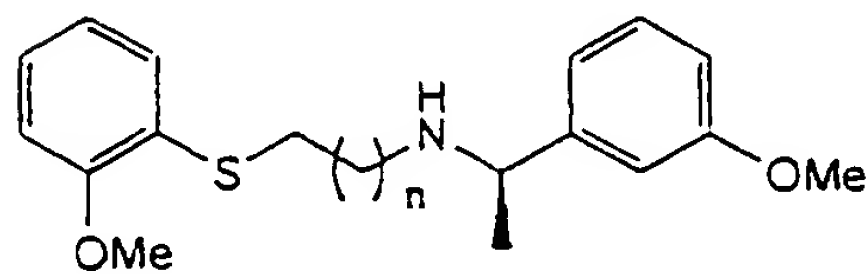
S110: n=7

S105: n=2

S108: n=5

S106: n=3

S109: n=6



S111: n=1

S114: n=4

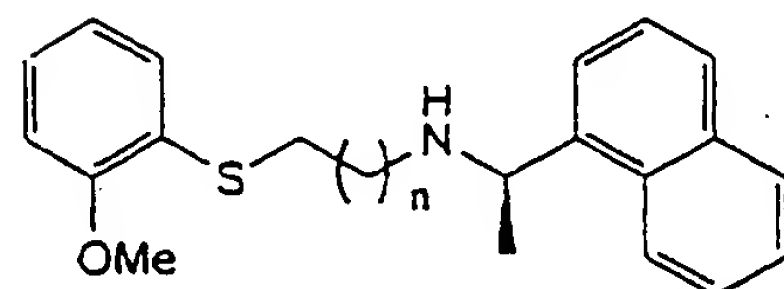
S117: n=7

S112: n=2

S115: n=5

S113: n=3

S116: n=6



S118: n=1

S121: n=4

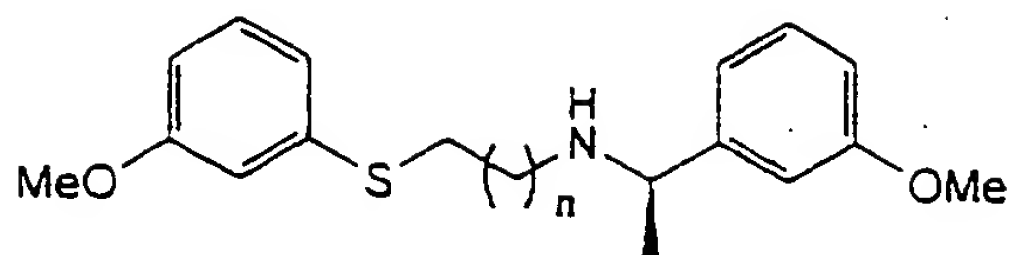
S124: n=7

S119: n=2

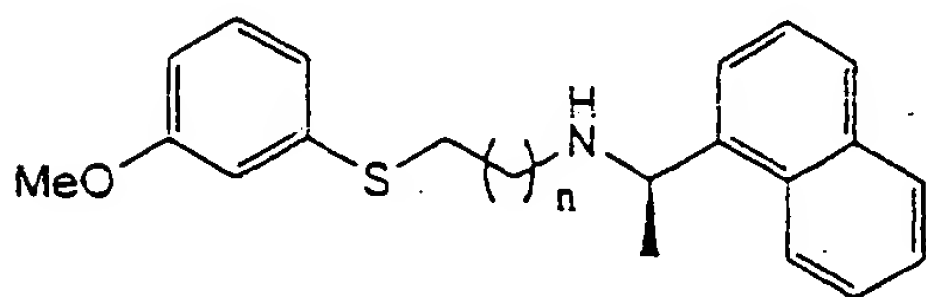
S122: n=5

S120: n=3

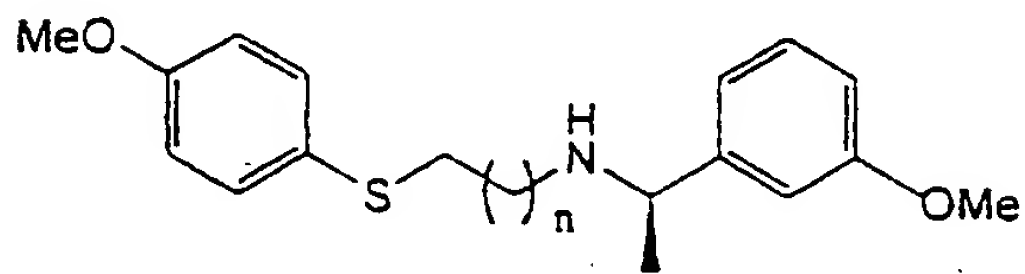
S123: n=6



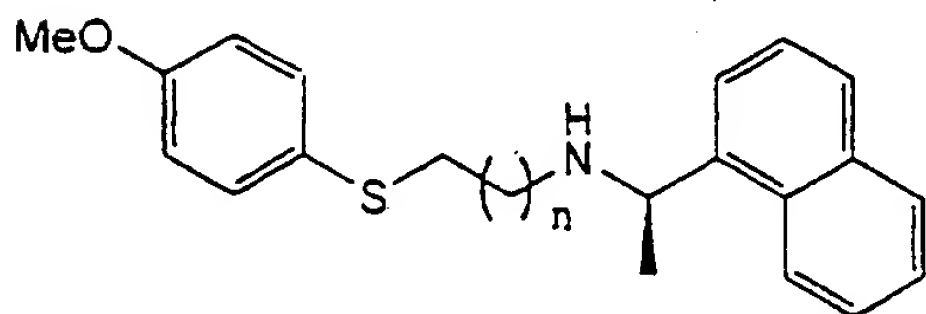
S125: n=1    S128: n=4    S131: n=7  
S126: n=2    S129: n=5  
S127: n=3    S130: n=6



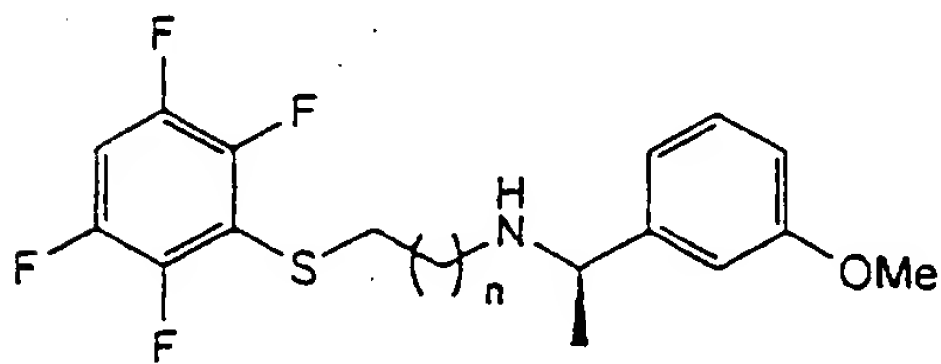
S132: n=1    S135: n=4    S138: n=7  
S133: n=2    S136: n=5  
S134: n=3    S137: n=6



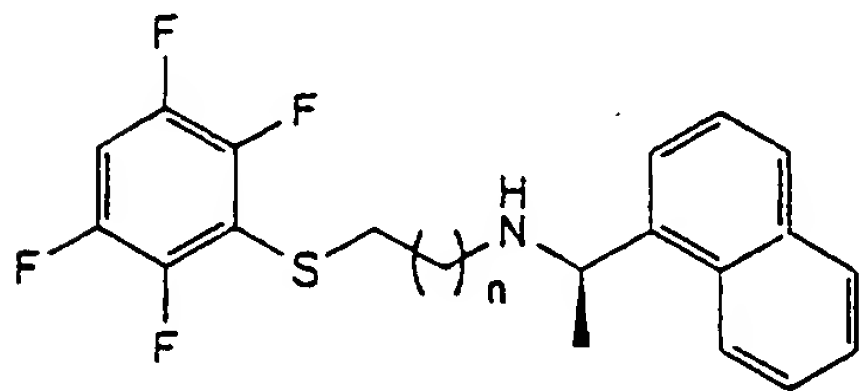
S139: n=1    S142: n=4    S145: n=7  
S140: n=2    S143: n=5  
S141: n=3    S144: n=6



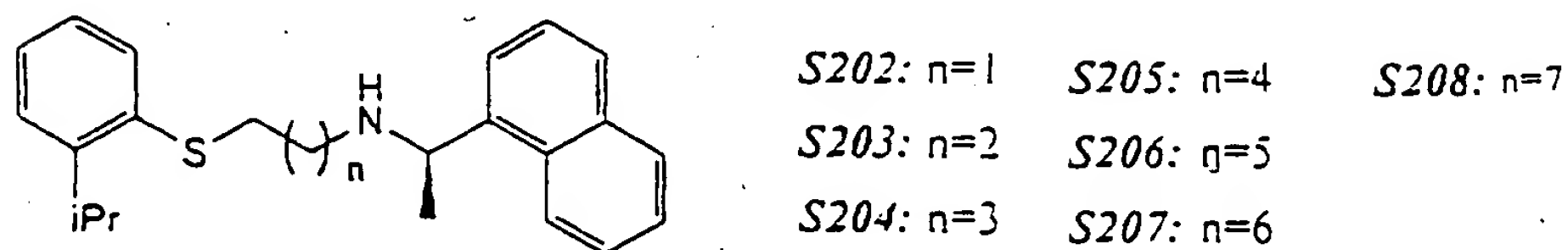
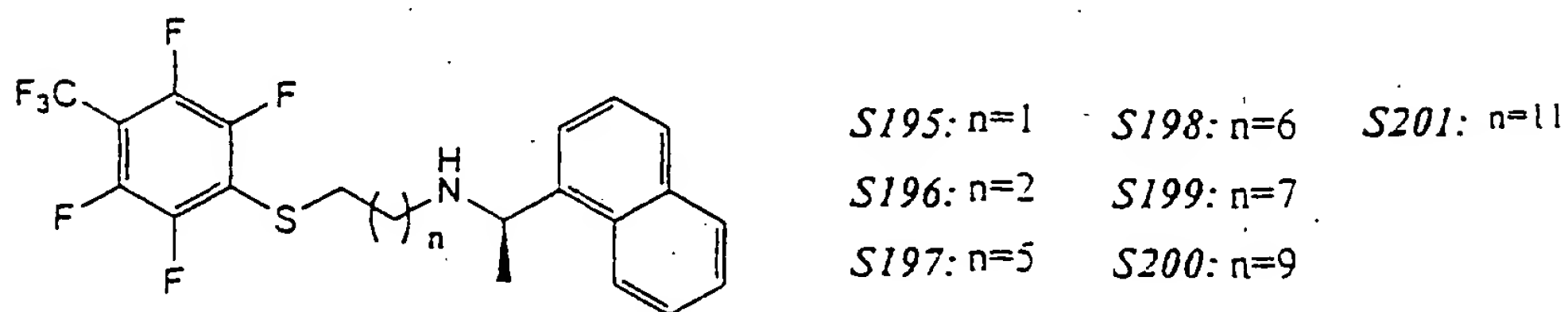
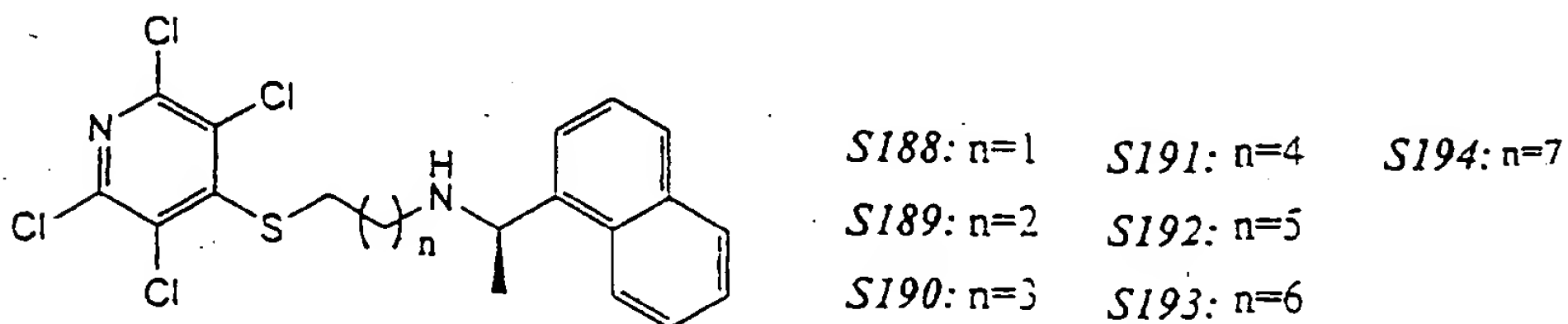
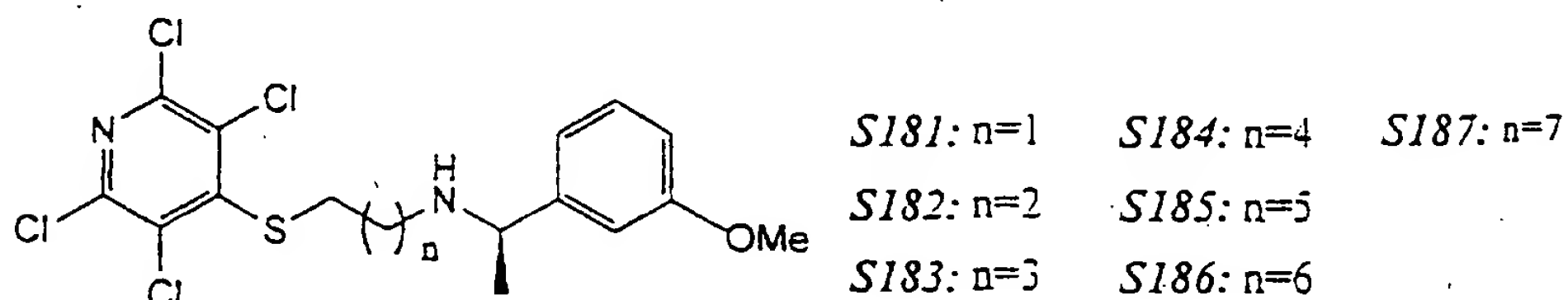
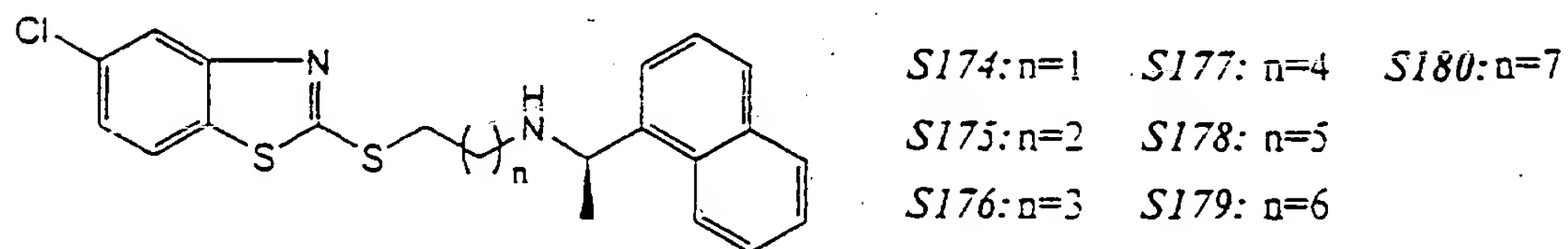
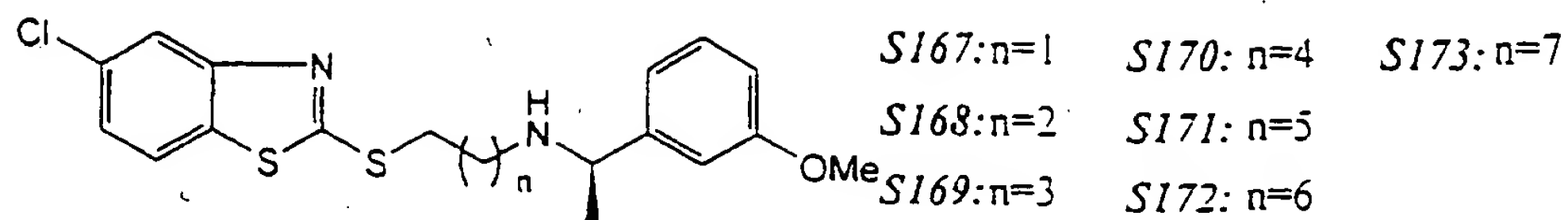
S146: n=1    S149: n=4    S152: n=7  
S147: n=2    S150: n=5  
S148: n=3    S151: n=6

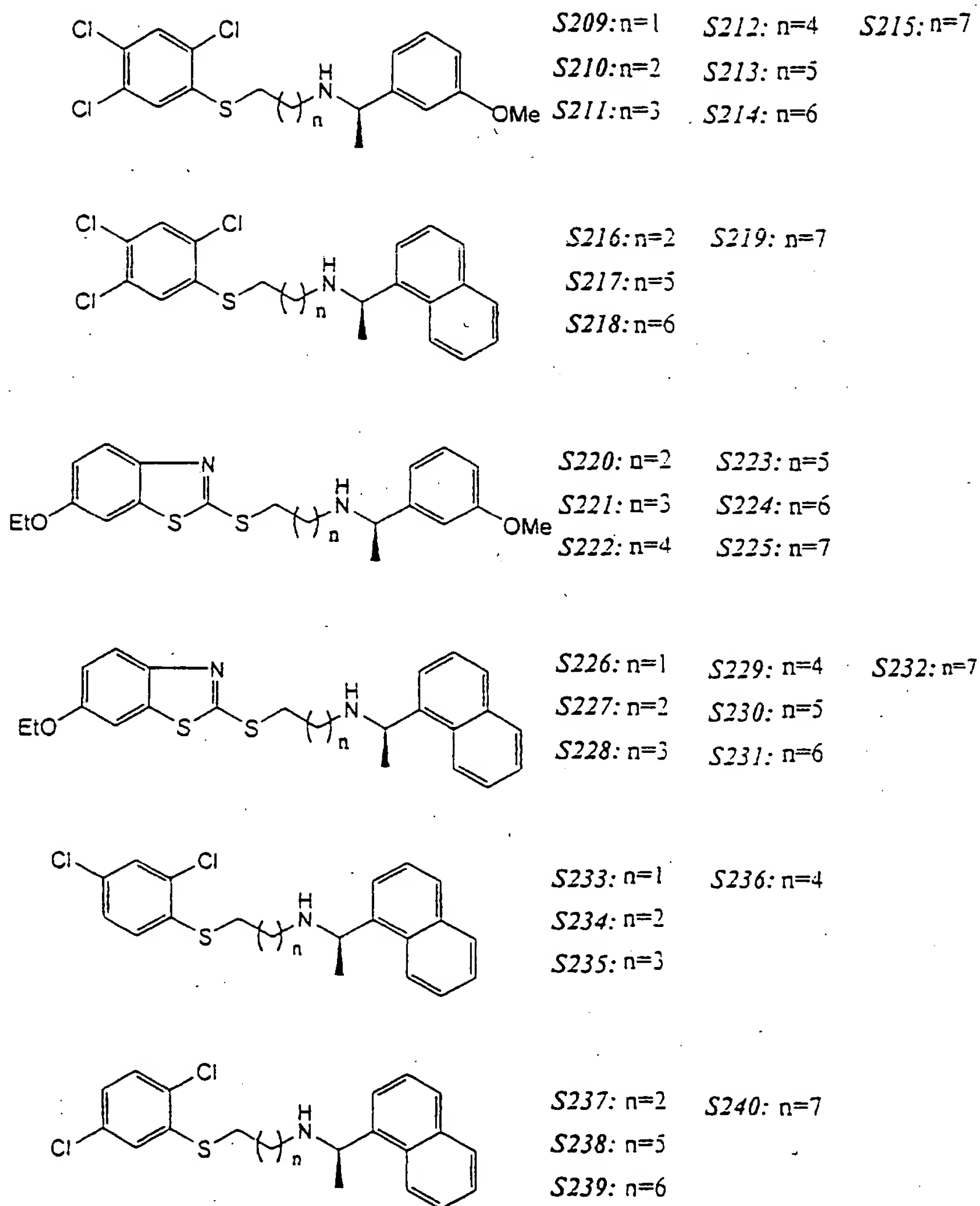


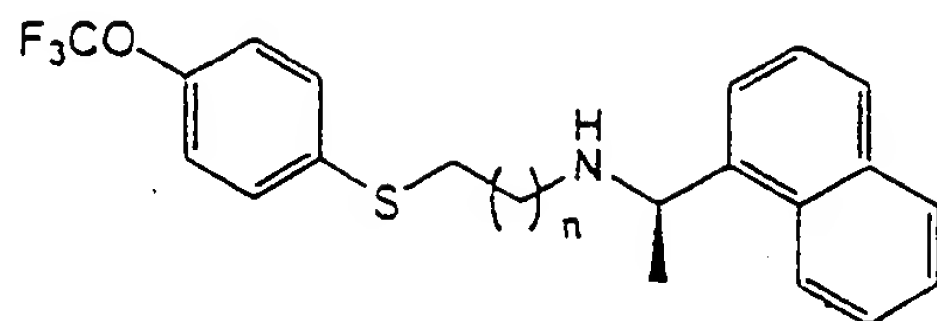
S153: n=1    S156: n=4    S159: n=7  
S154: n=2    S157: n=5  
S155: n=3    S158: n=6



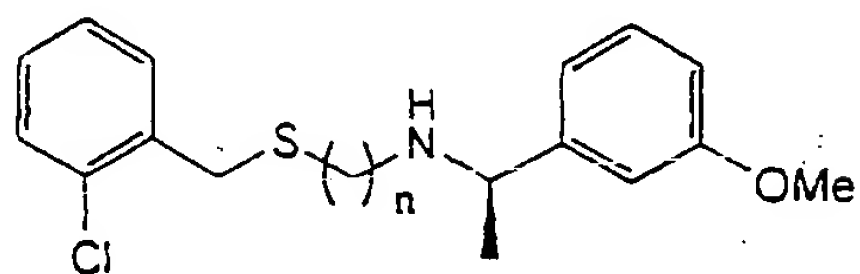
S160: n=1    S163: n=4    S166: n=7  
S161: n=2    S164: n=5  
S162: n=3    S165: n=6



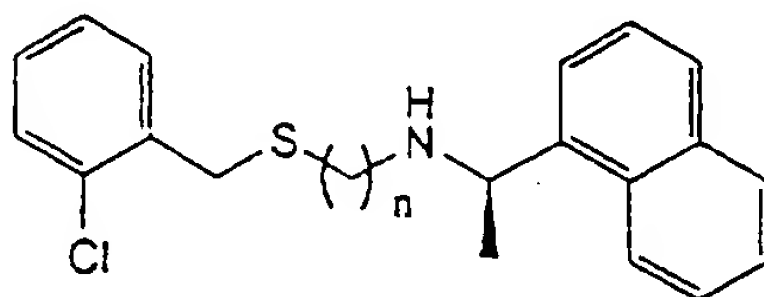




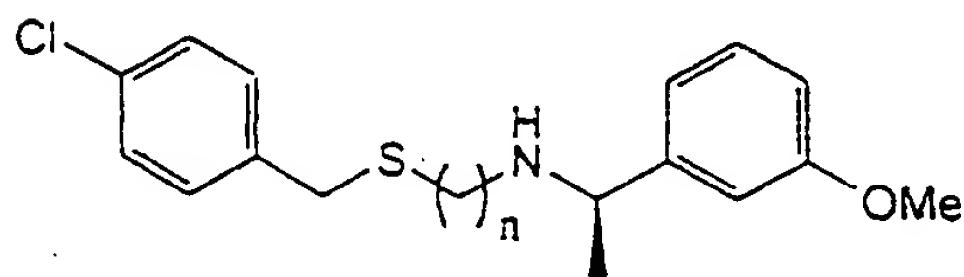
S241: n=1    S244: n=7  
S242: n=2  
S243: n=6



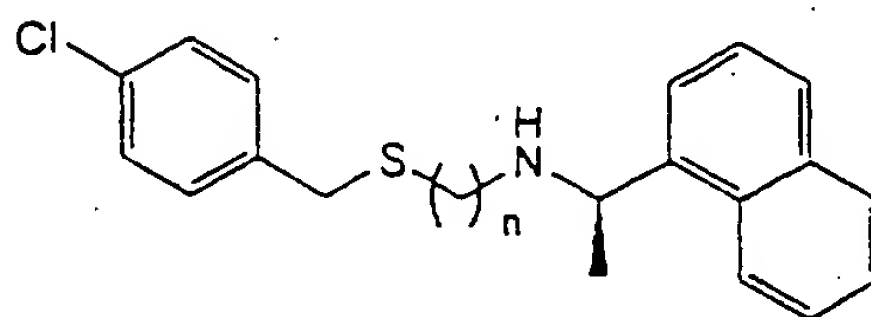
S245: n=2    S248: n=6  
S246: n=3  
S247: n=5



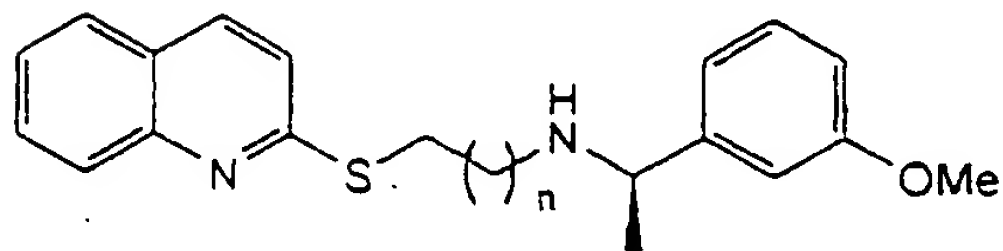
S249: n=2  
S250: n=3



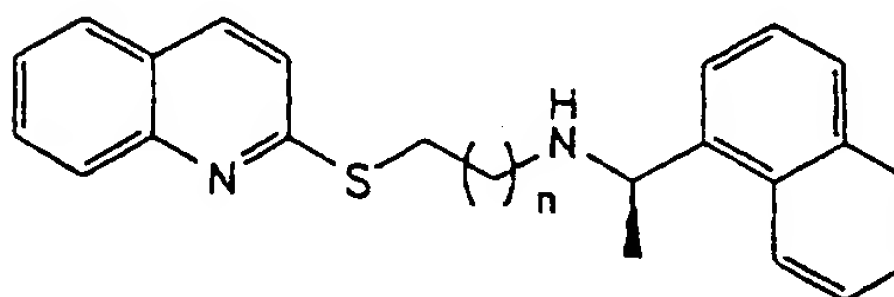
S251: n=2  
S252: n=3



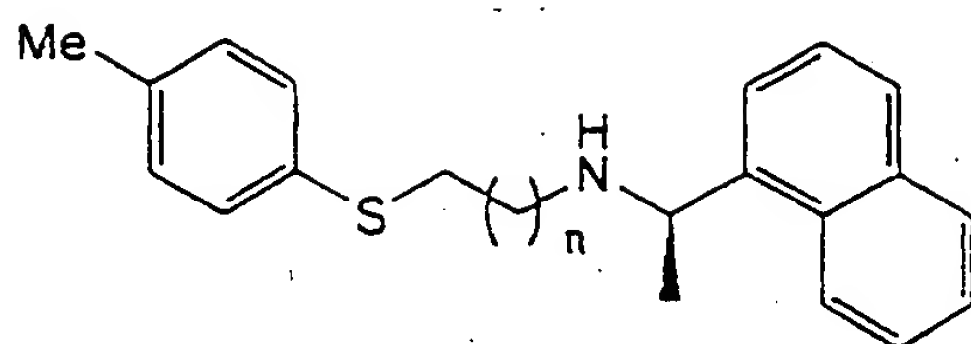
S253: n=2  
S254: n=3



S255: n=3  
S256: n=4  
S257: n=5

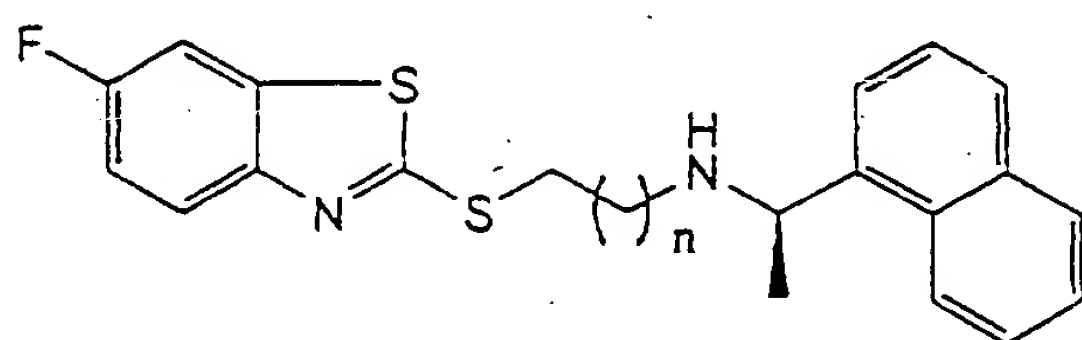


S258: n=3  
S259: n=4  
S260: n=5



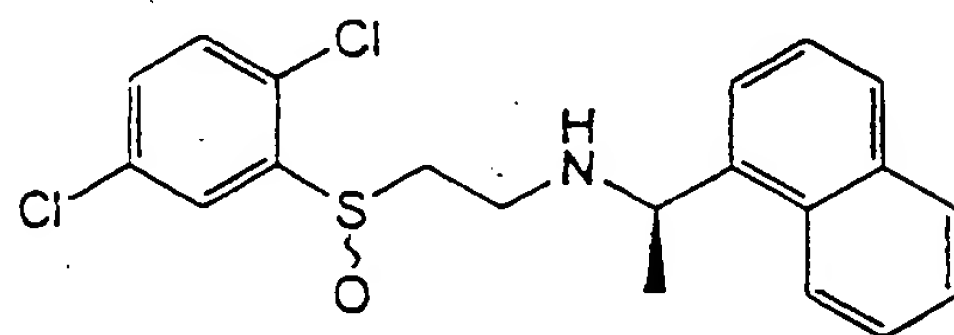
S261: n=1

S262: n=2

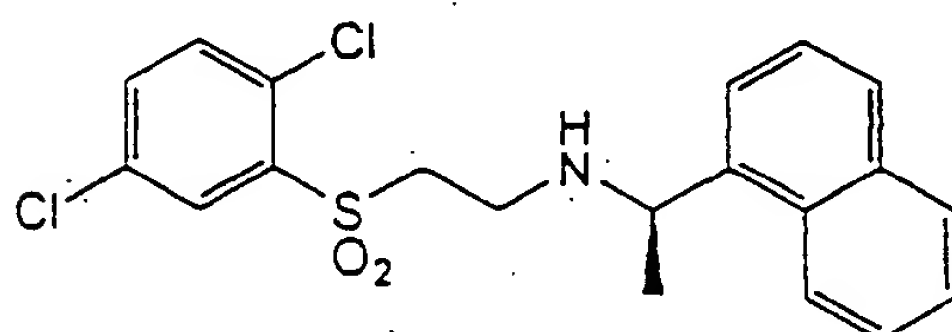


S263: n=4

S264: n=5

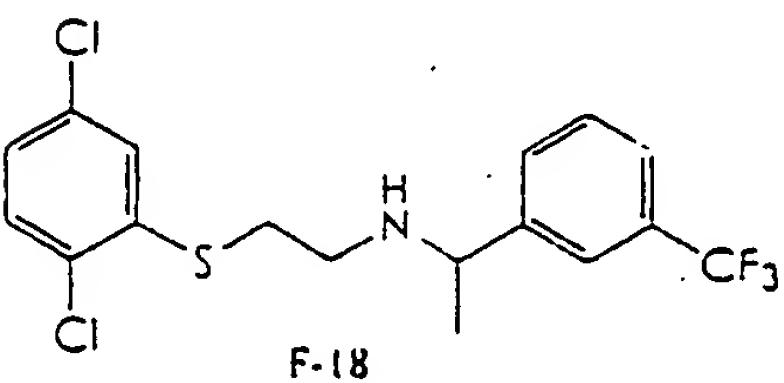
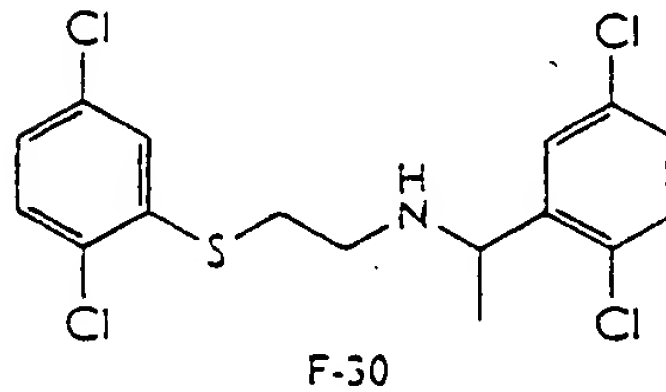
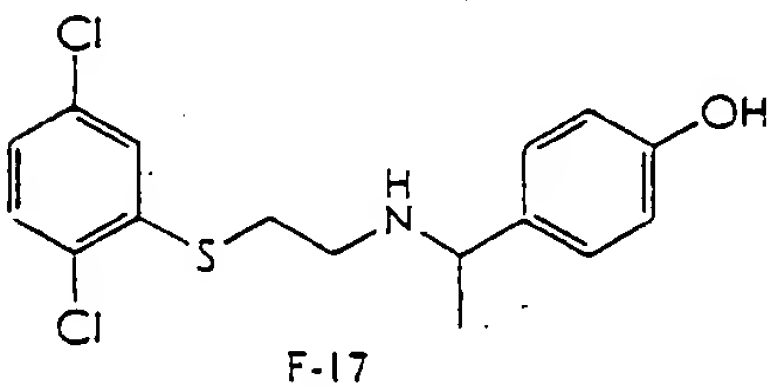
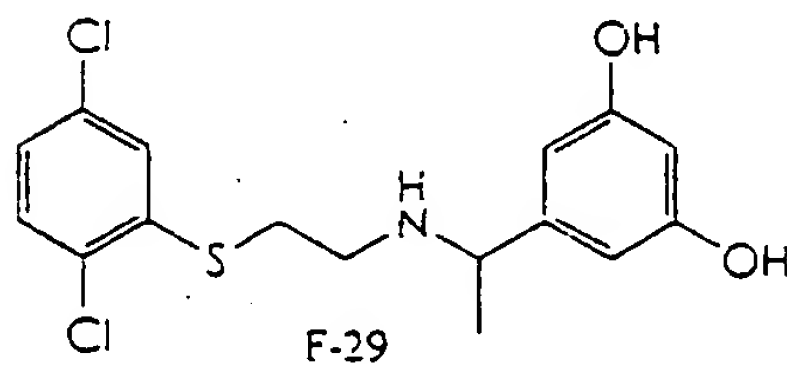
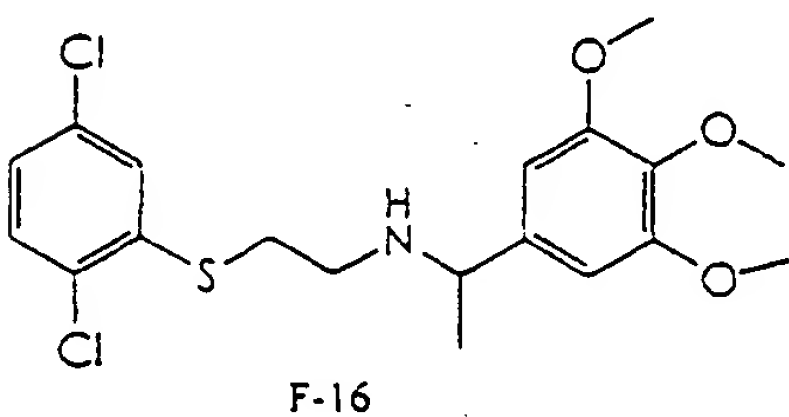
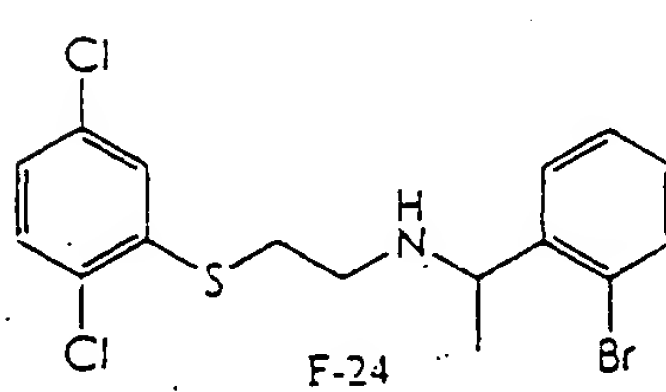
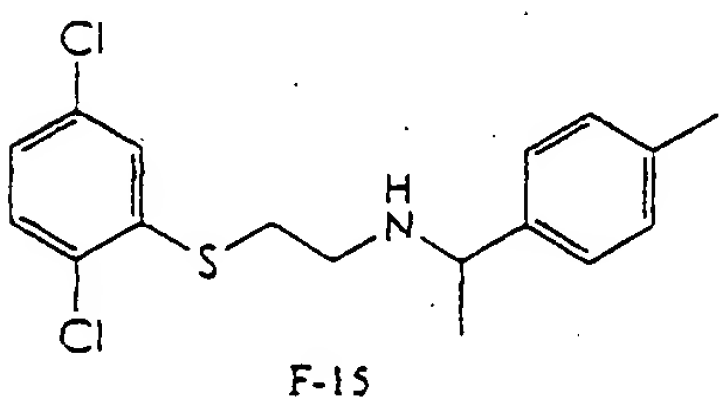
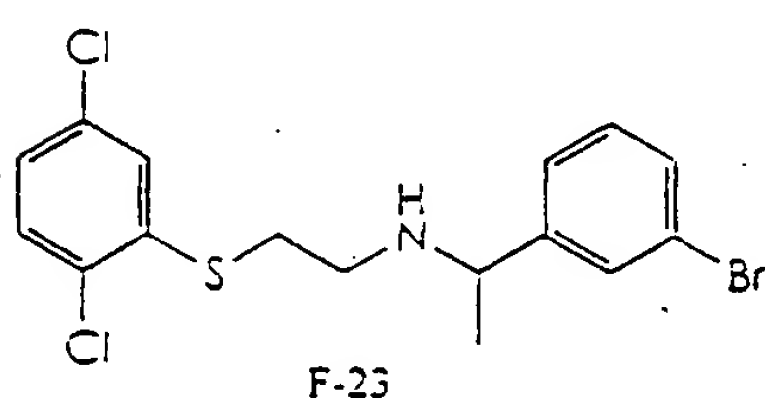
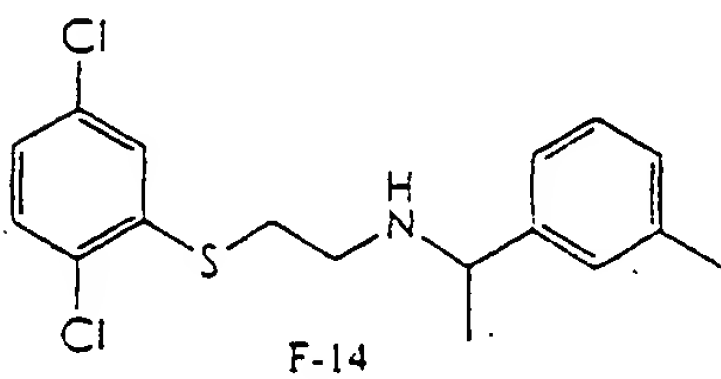
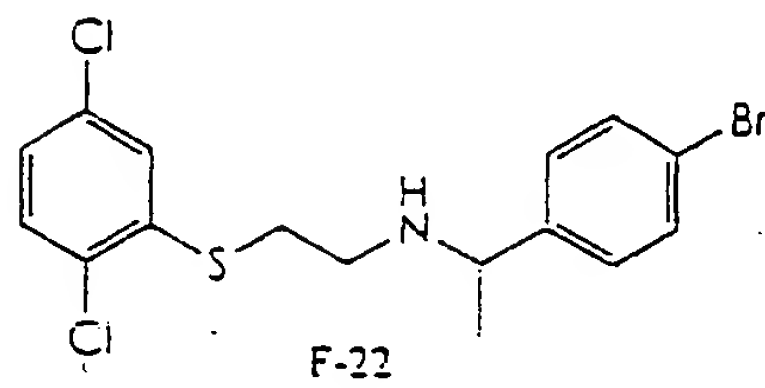
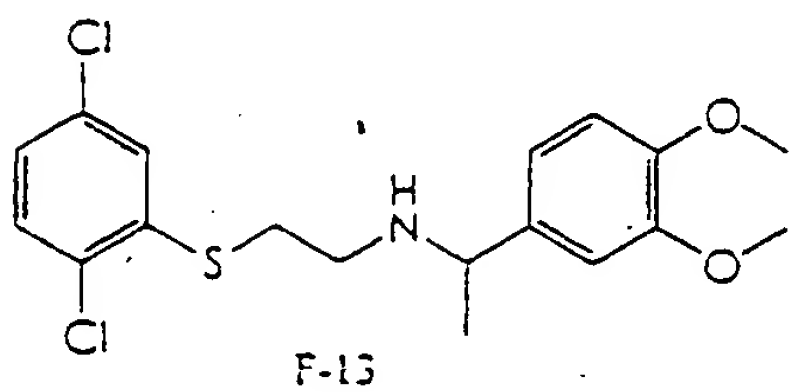
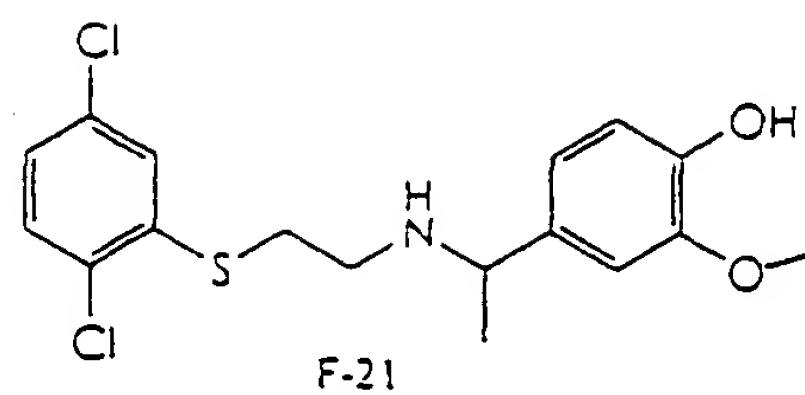
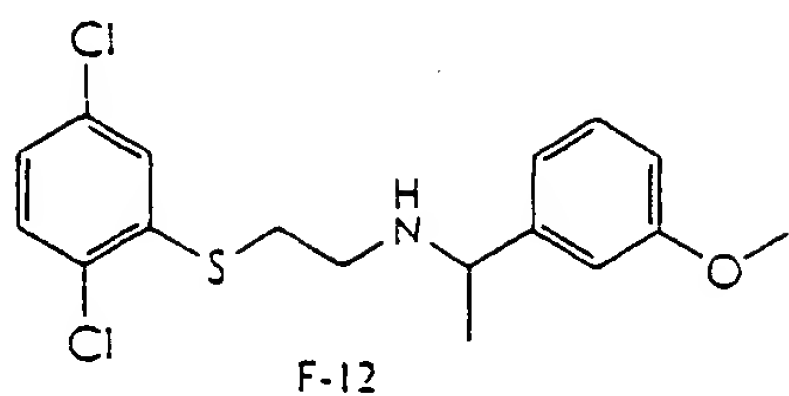


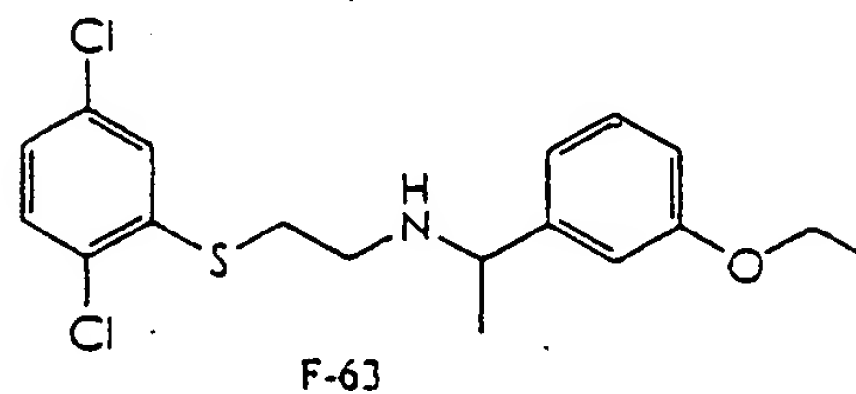
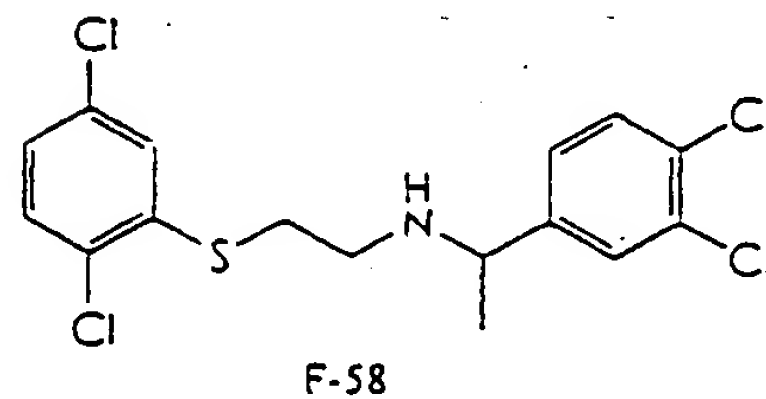
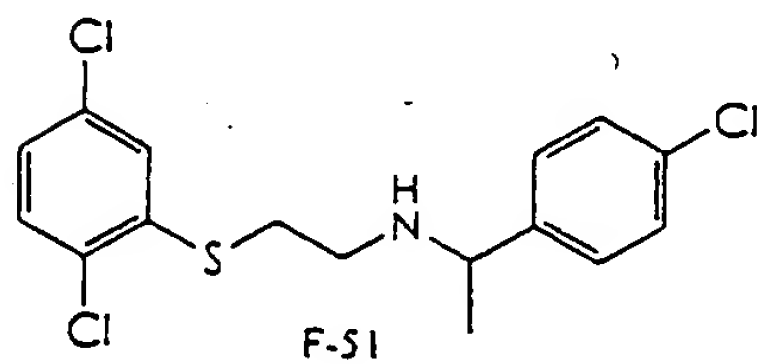
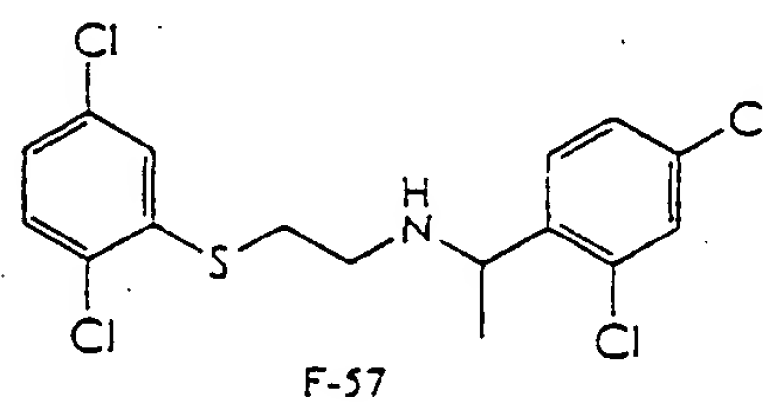
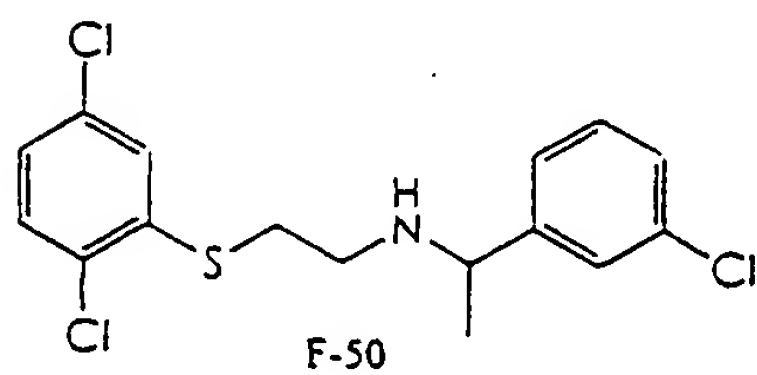
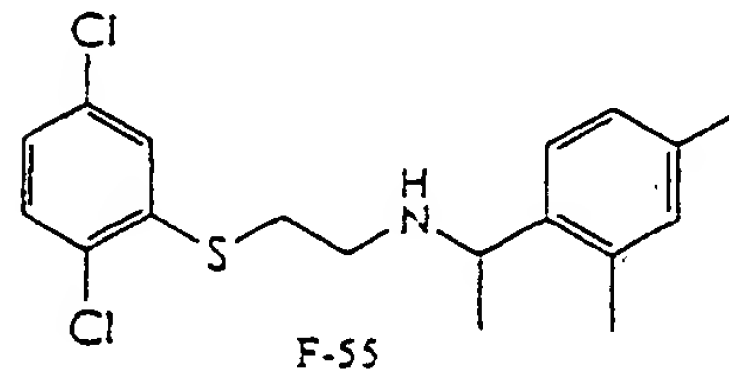
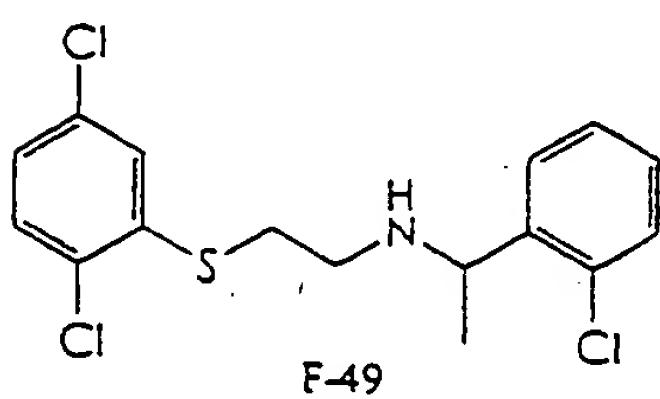
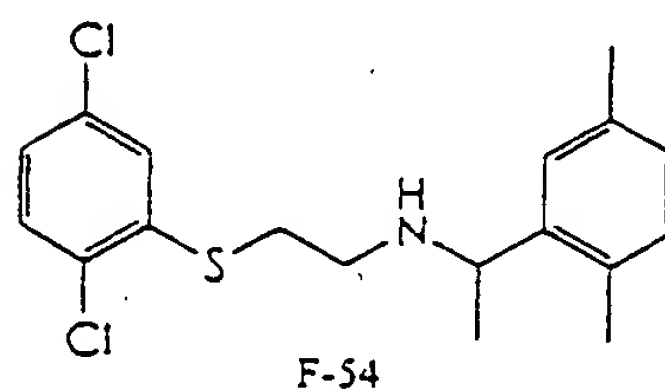
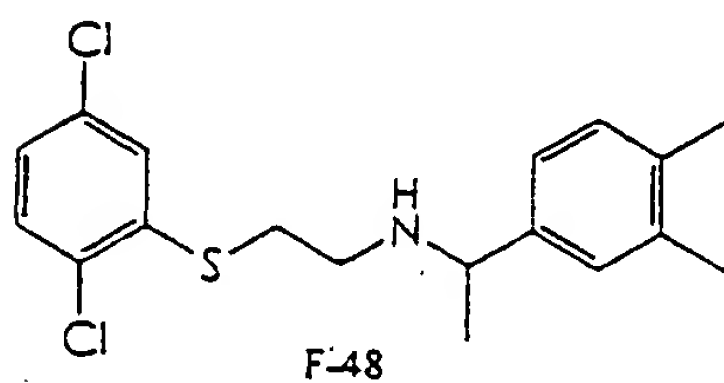
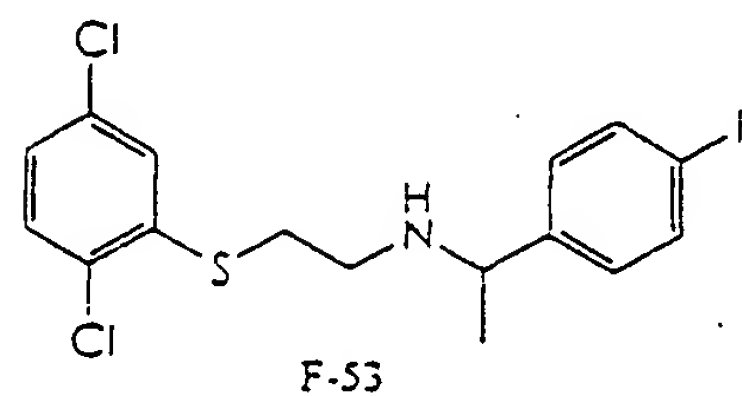
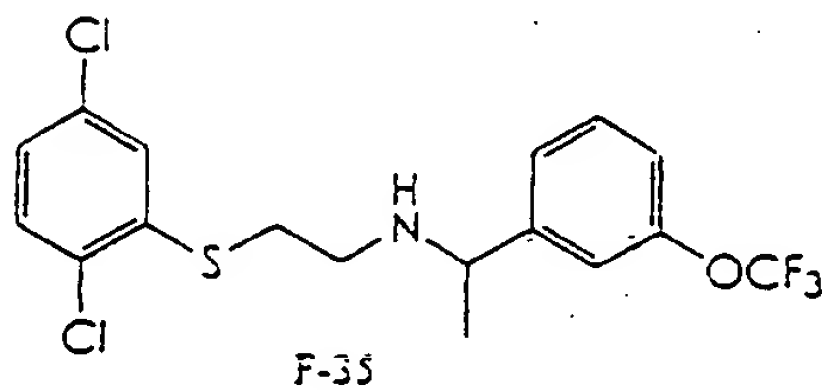
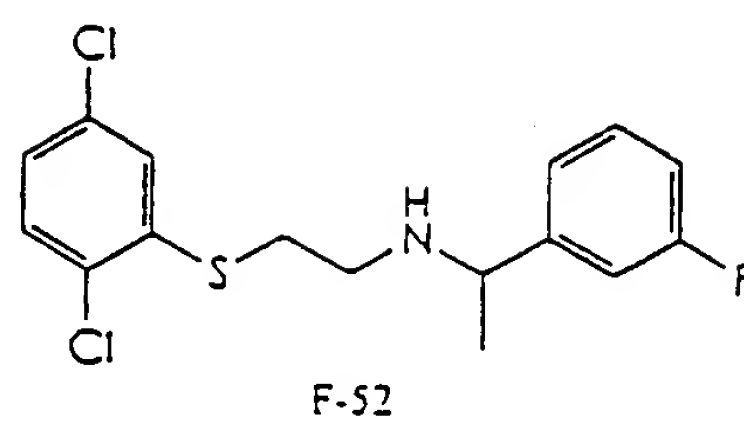
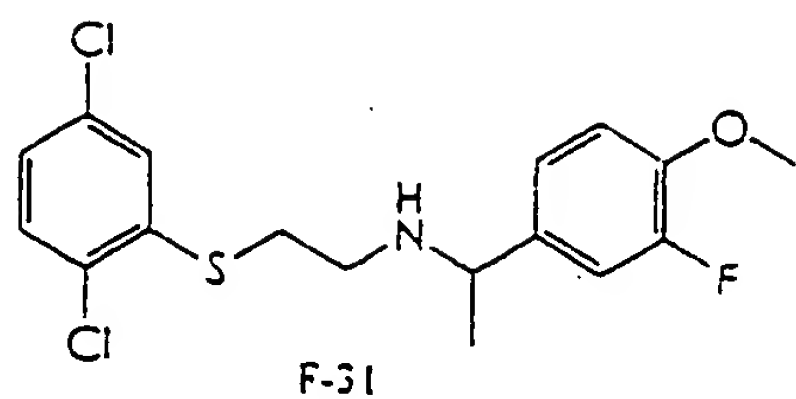
S265



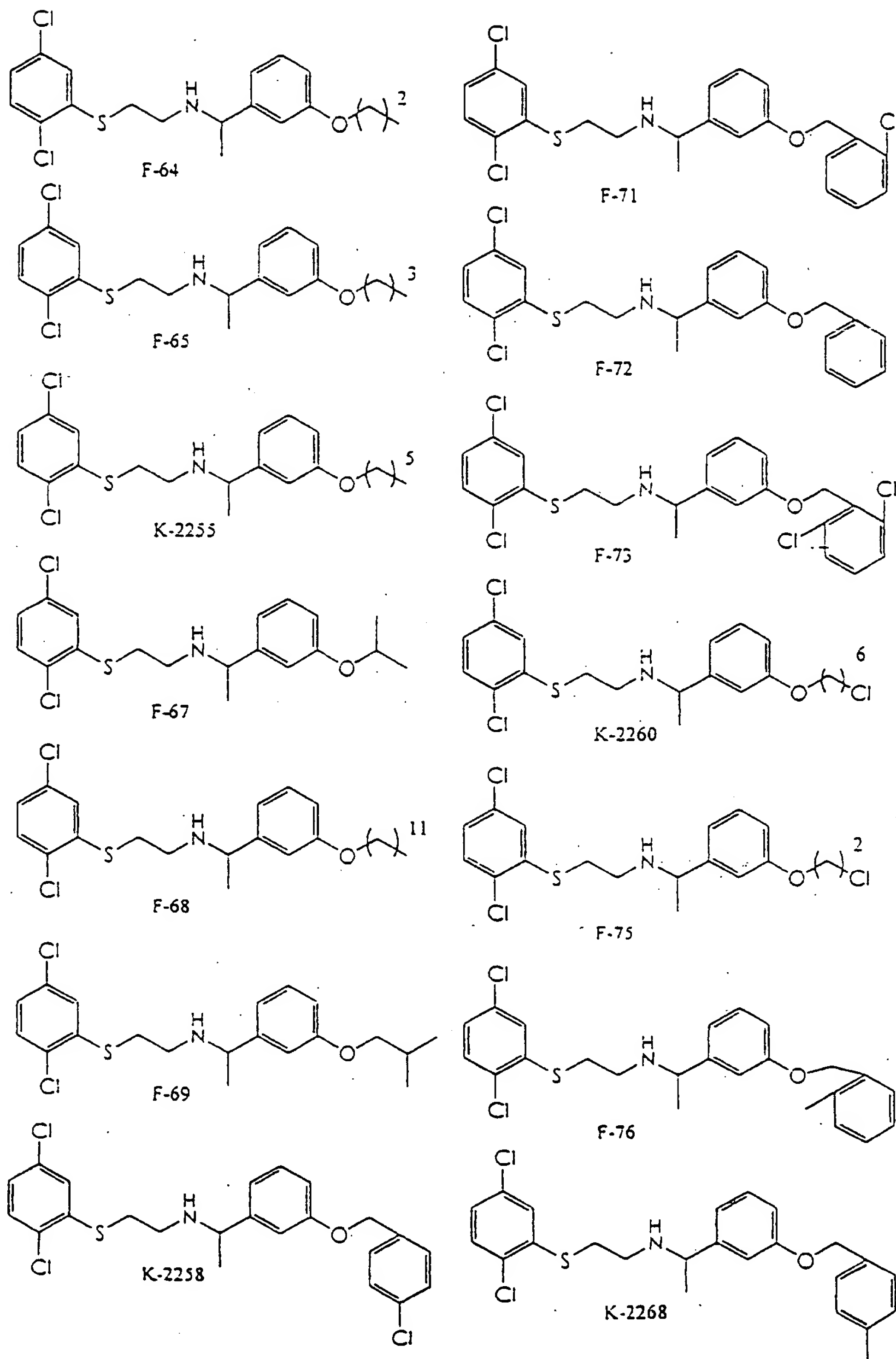
S266

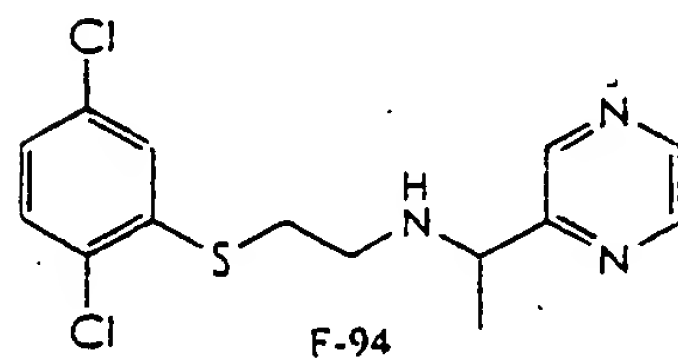
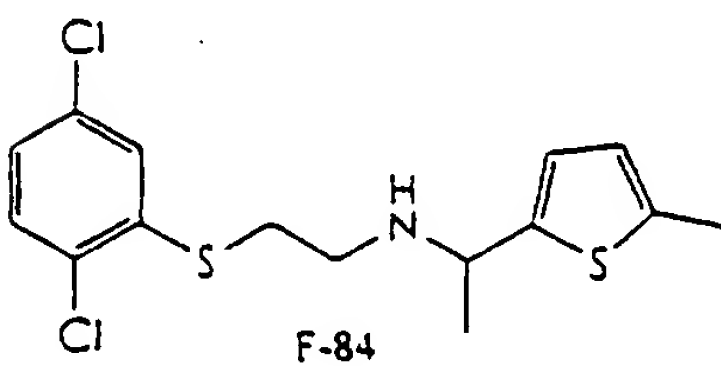
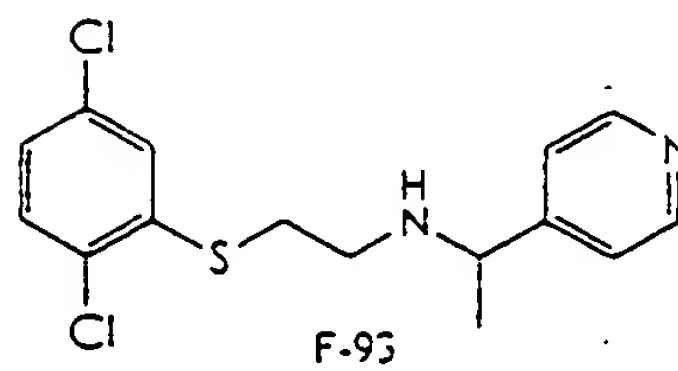
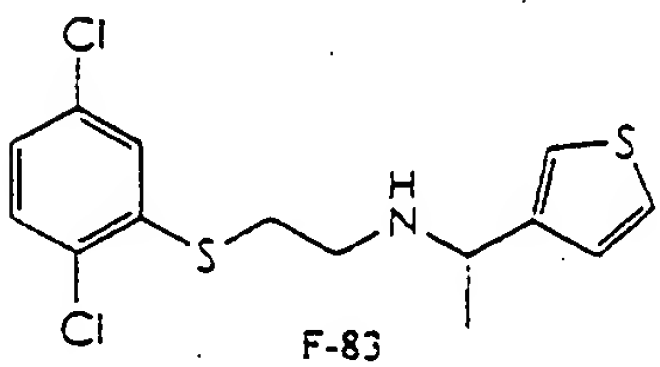
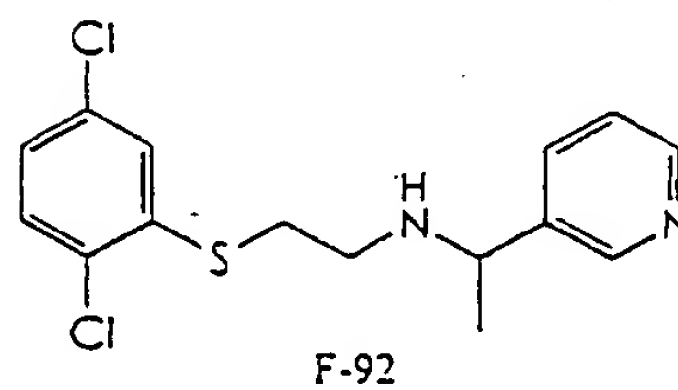
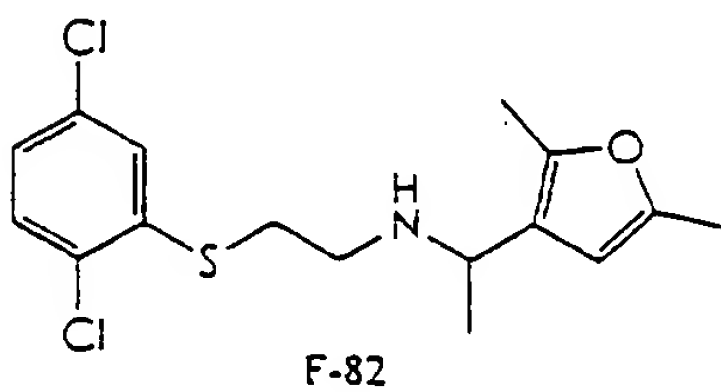
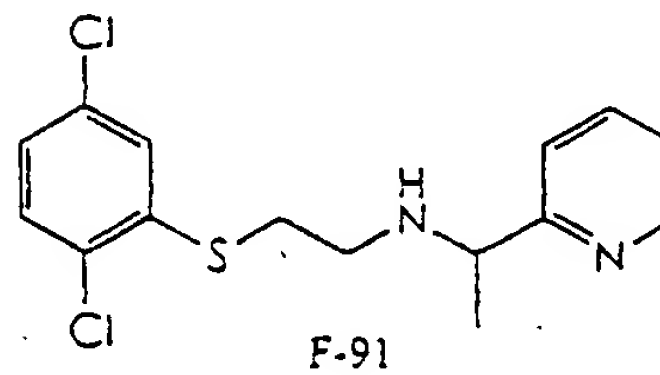
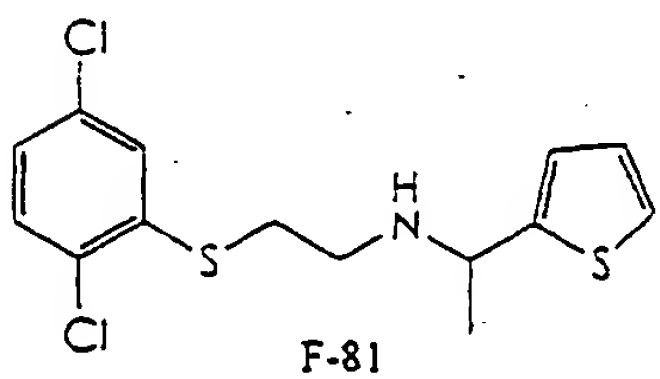
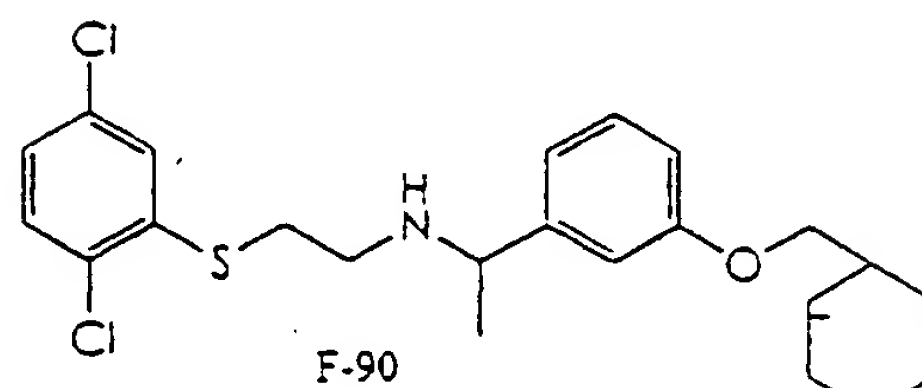
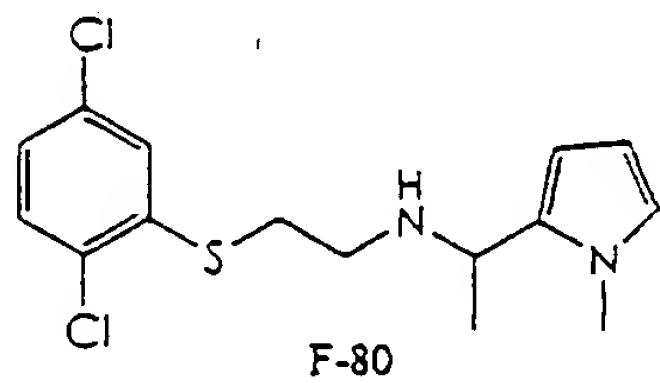
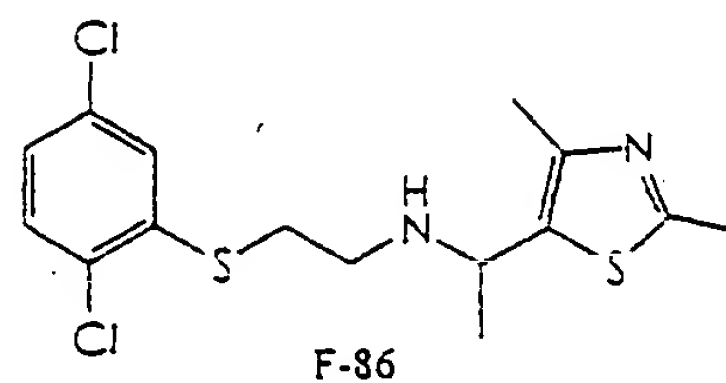
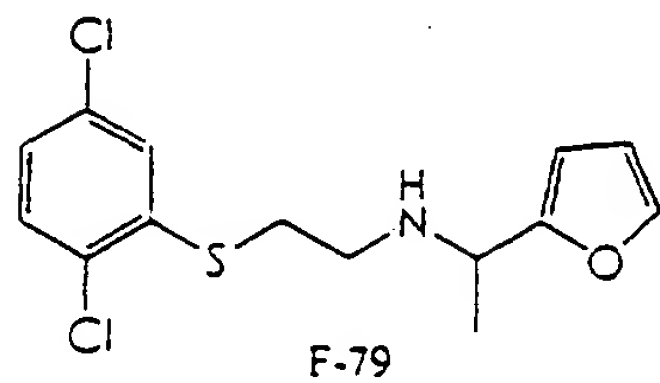
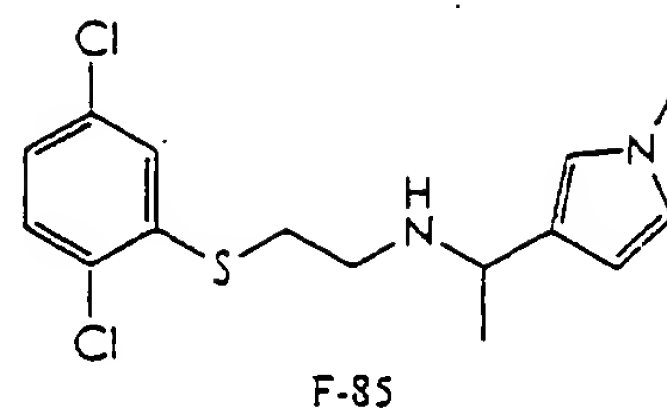
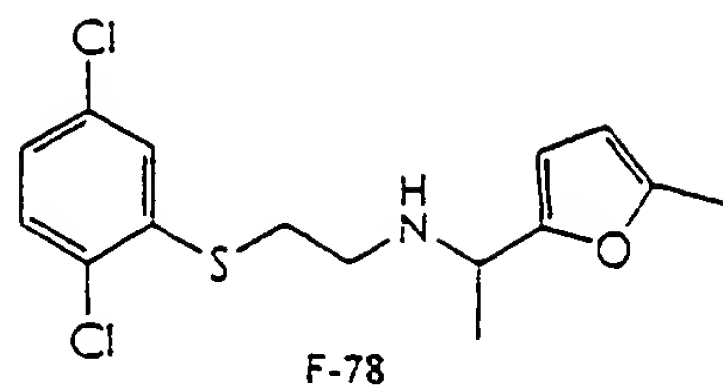
35

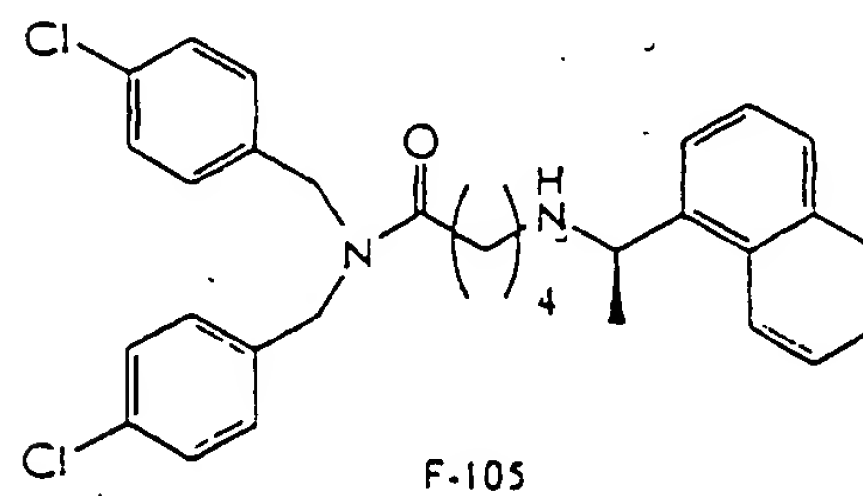
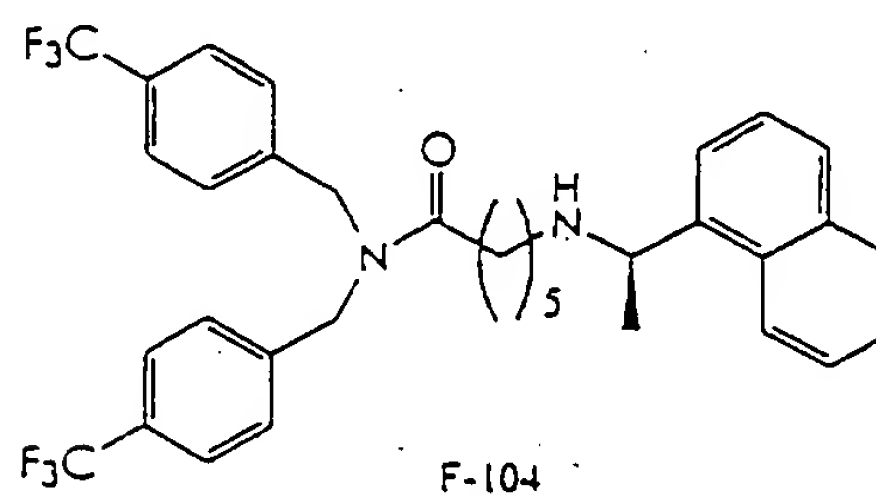
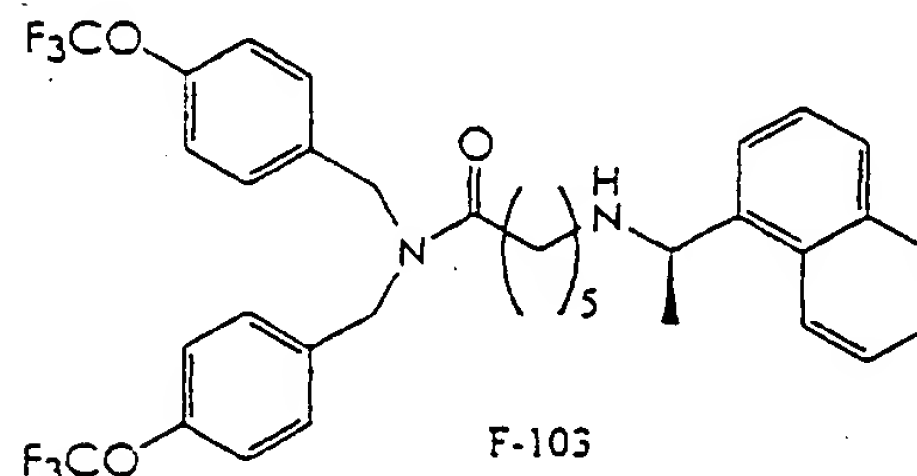
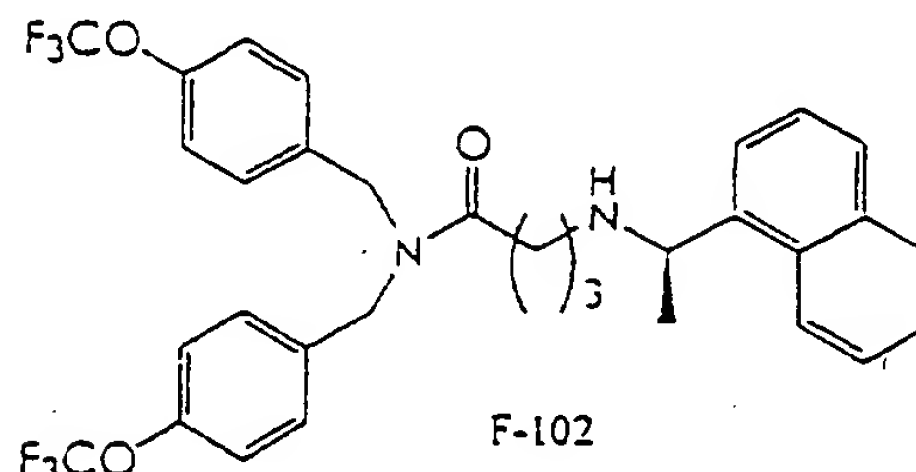
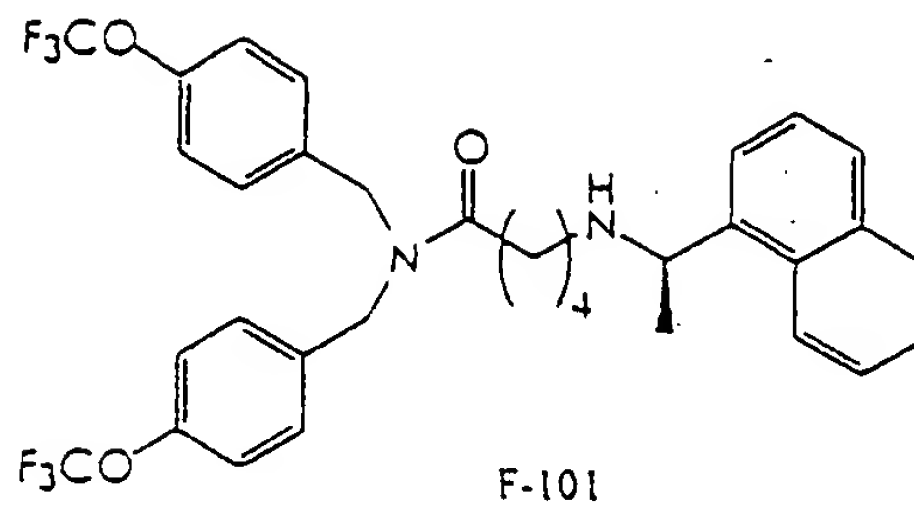
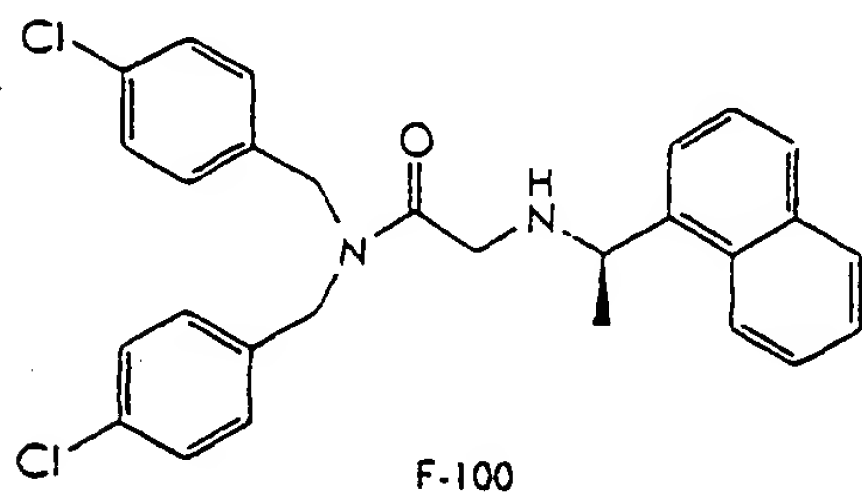
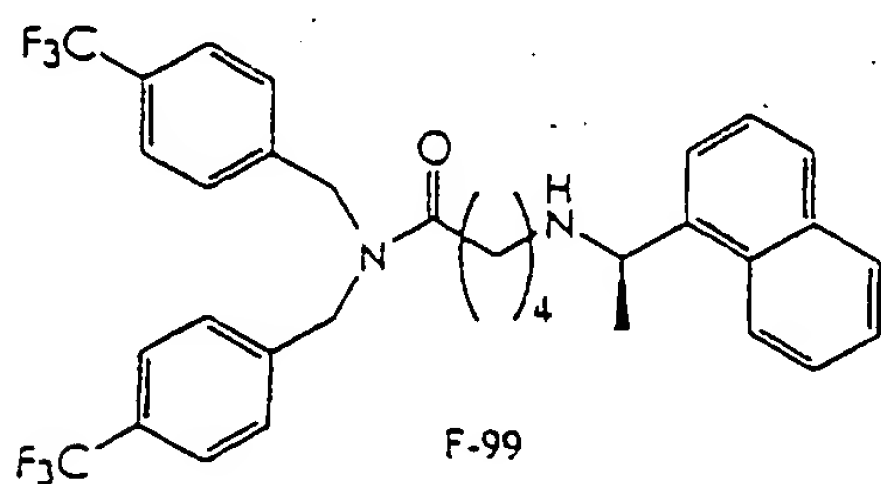
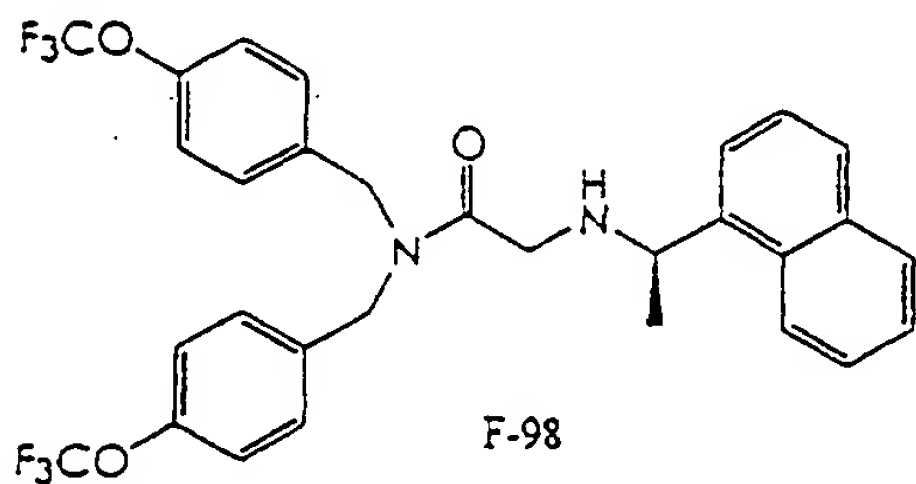
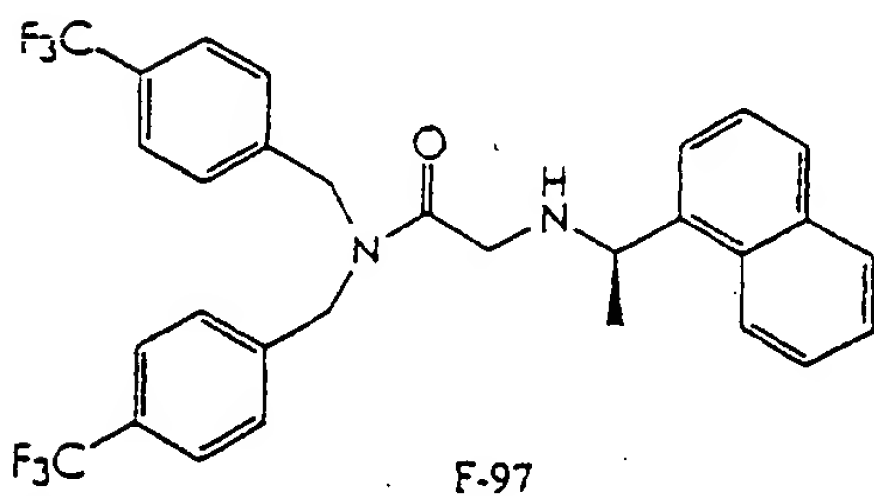
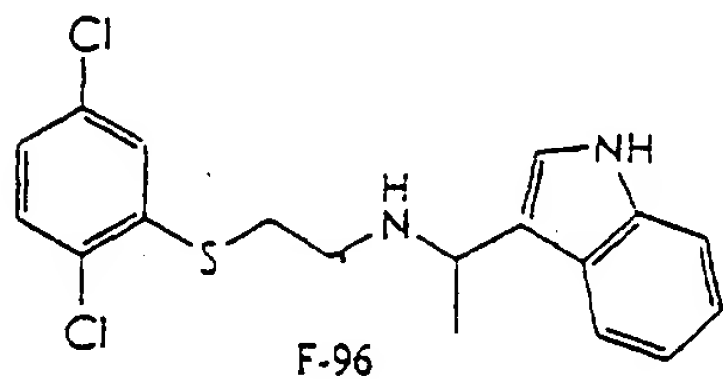
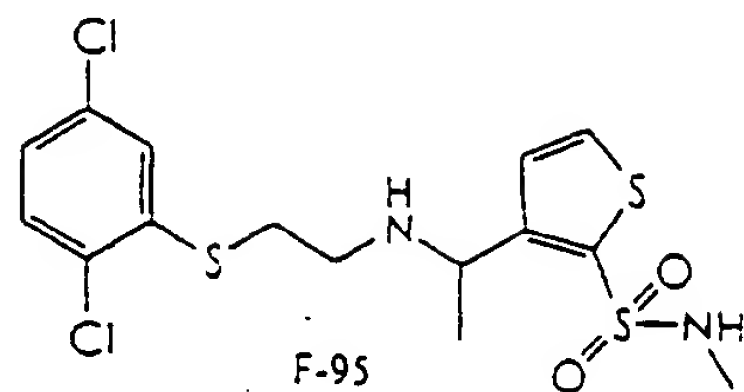


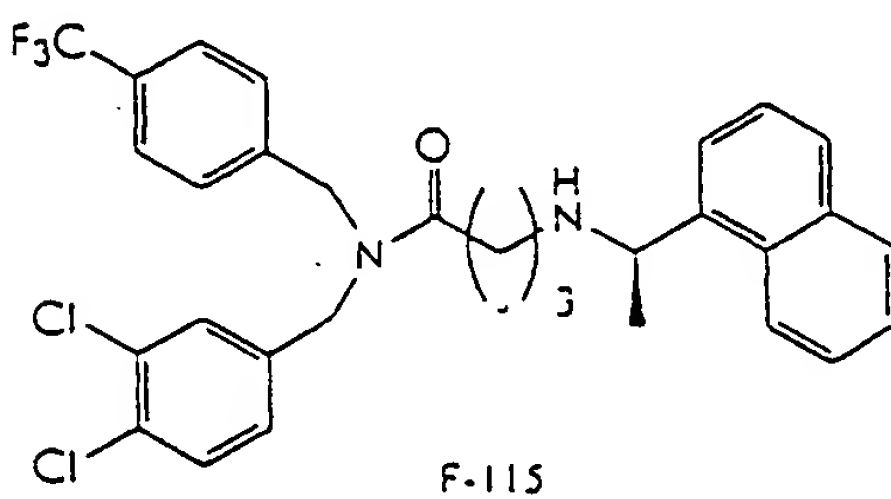
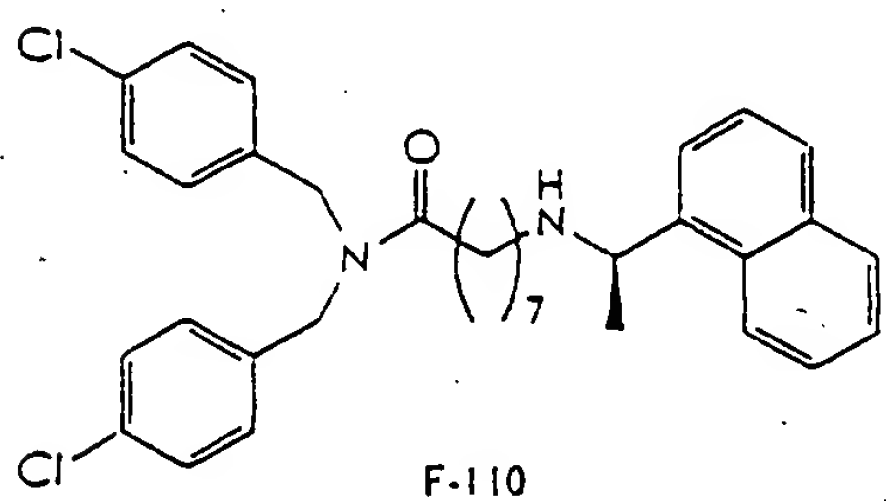
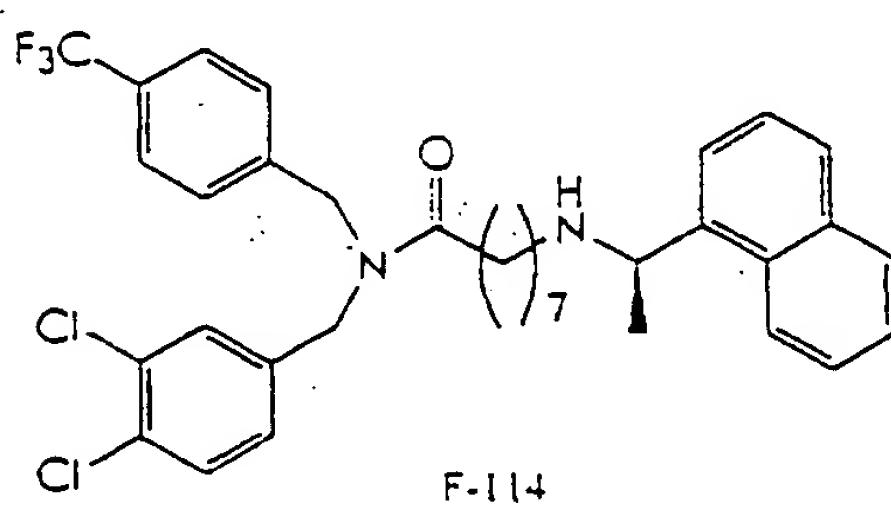
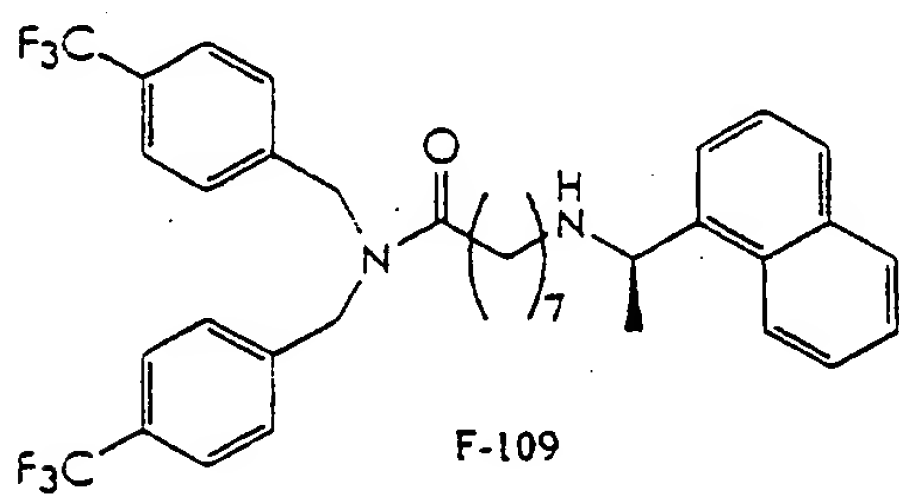
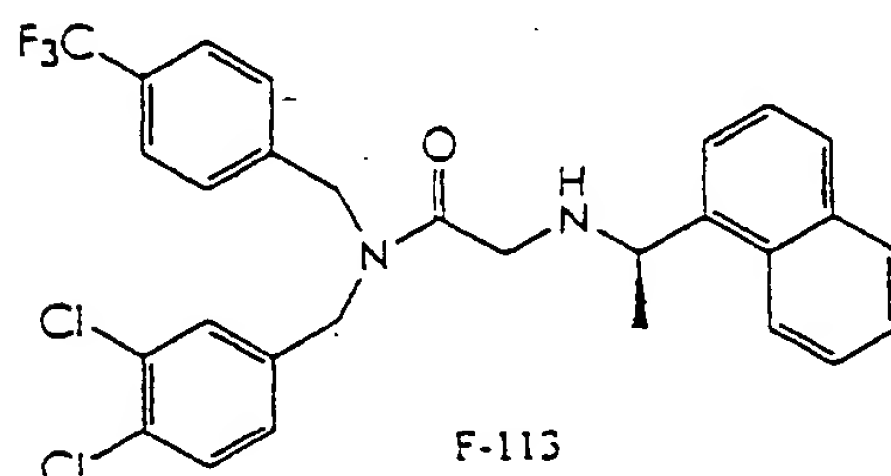
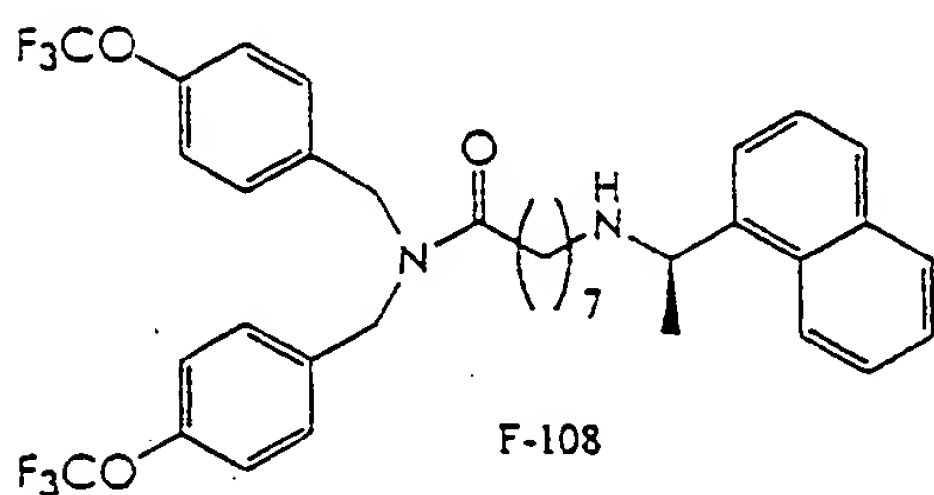
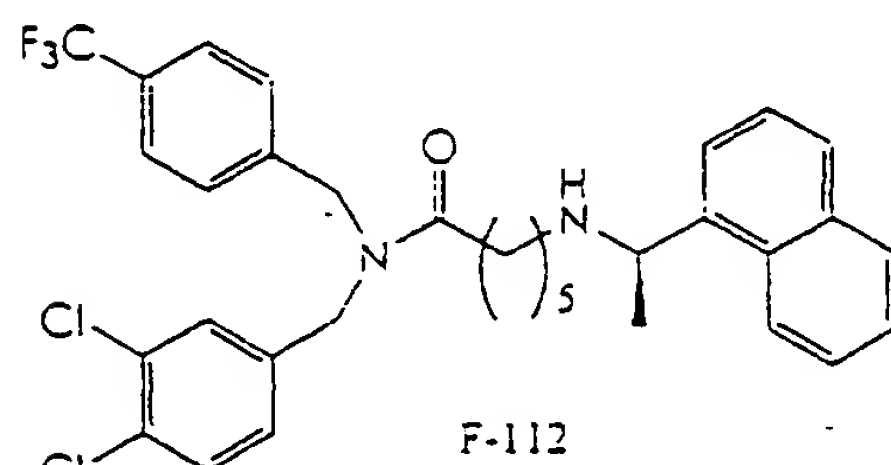
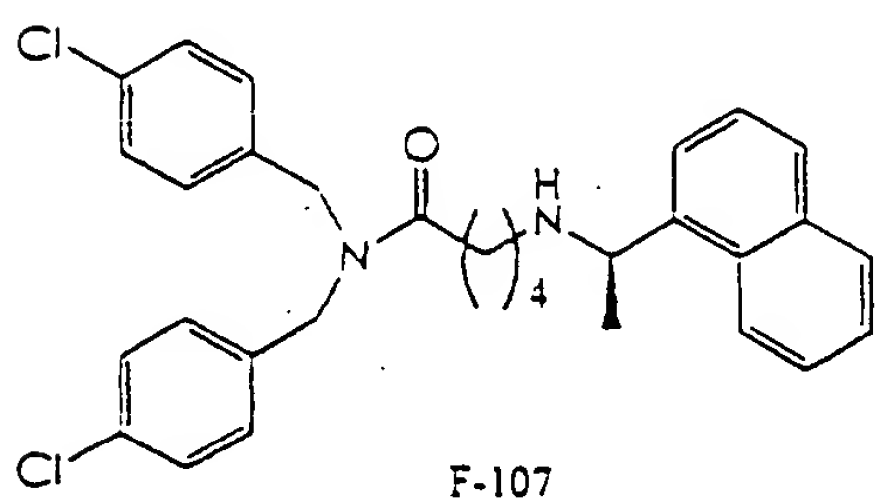
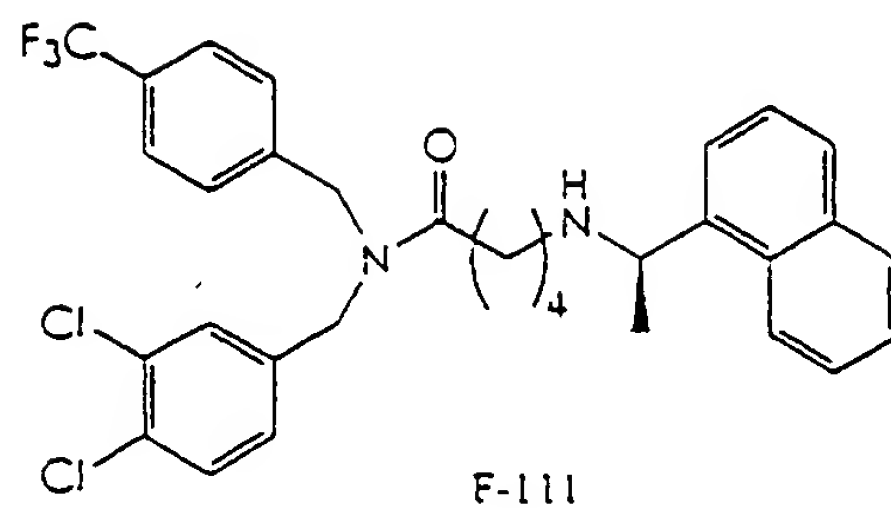
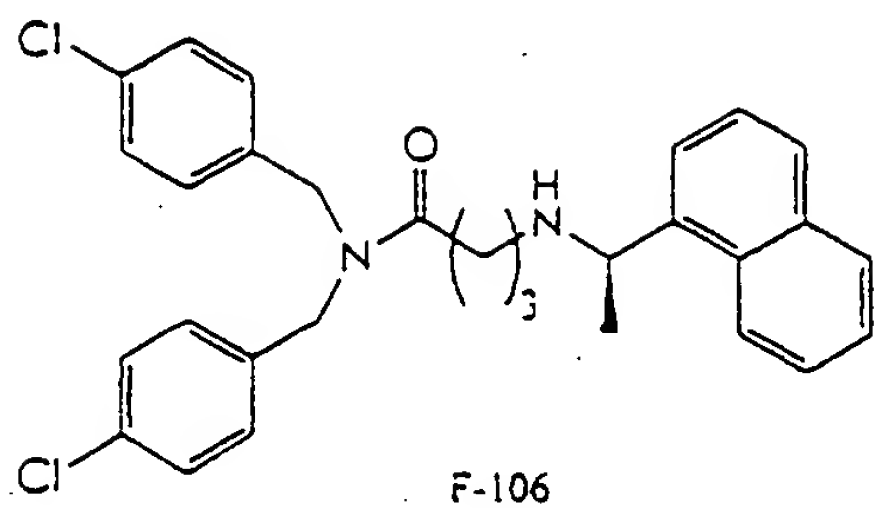


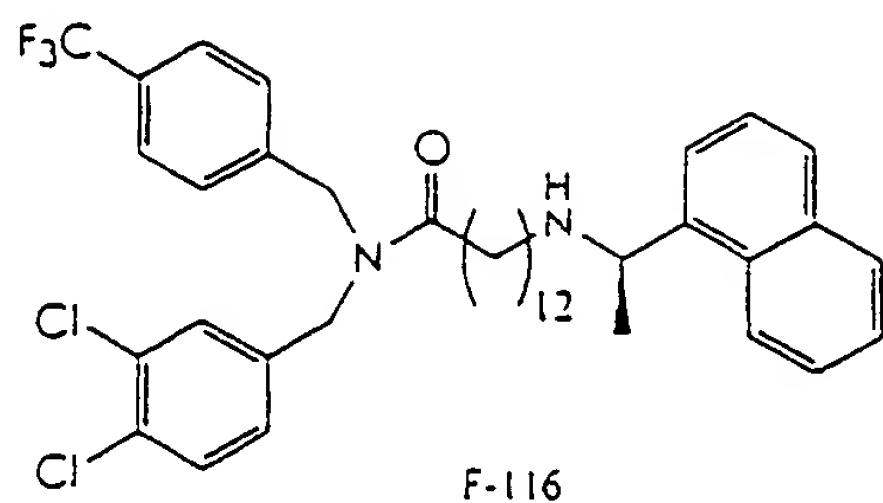




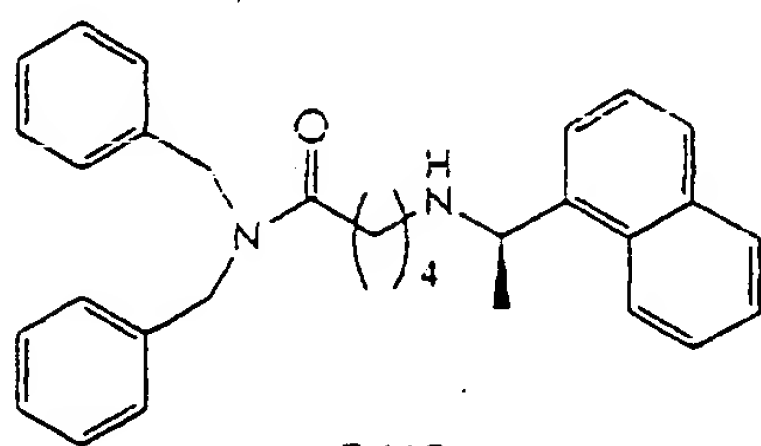




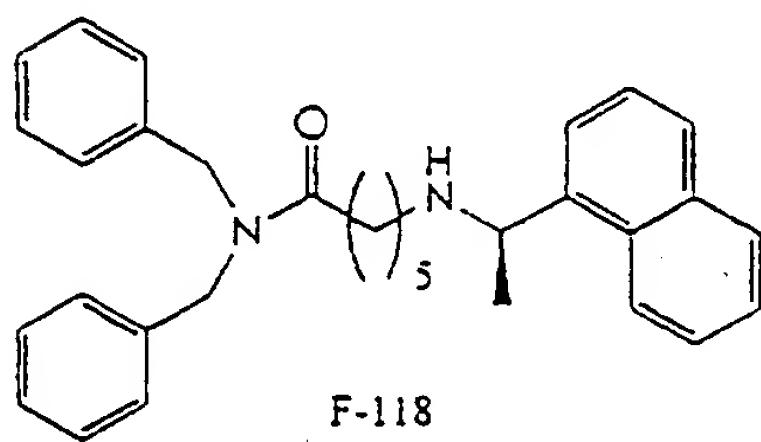




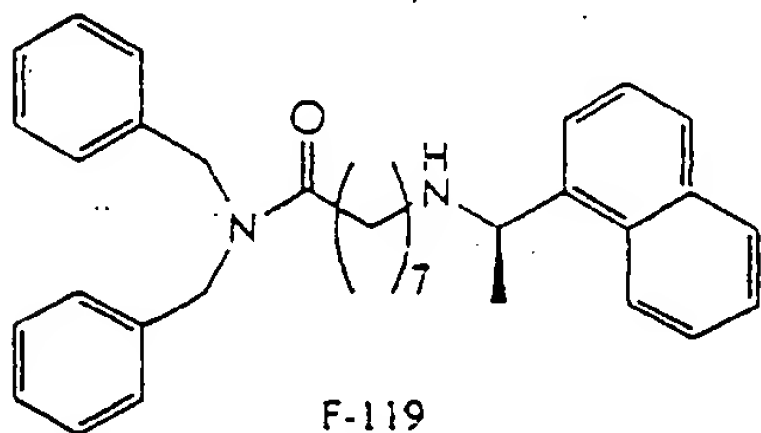
F-116



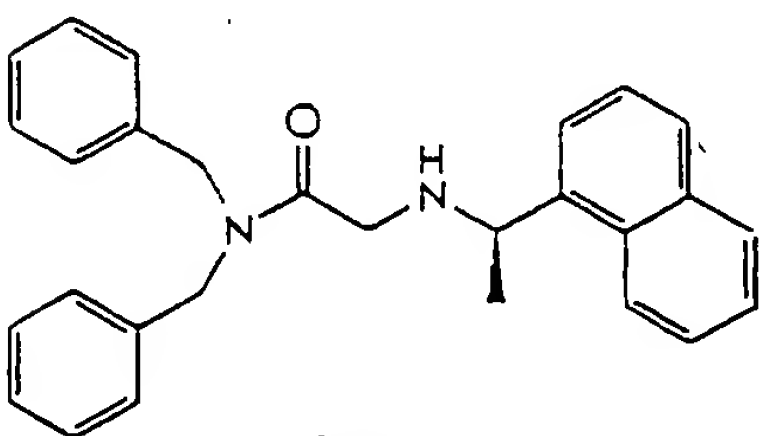
F-117



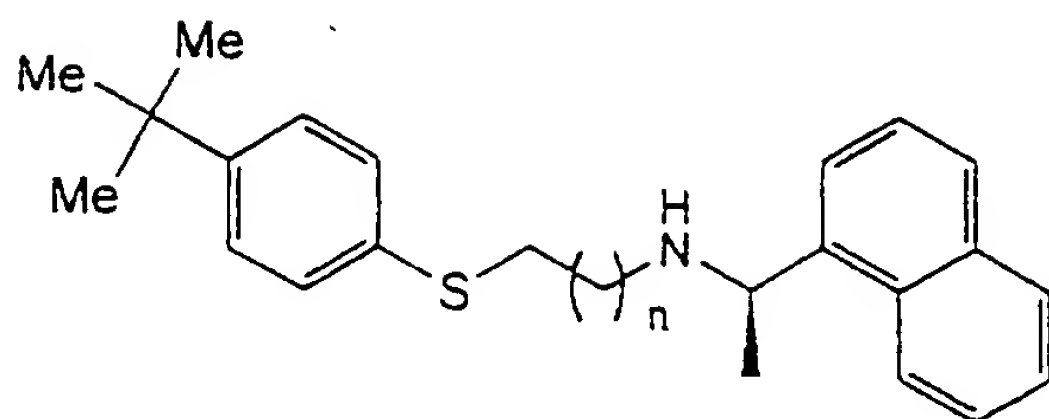
F-118



F-119



F-120

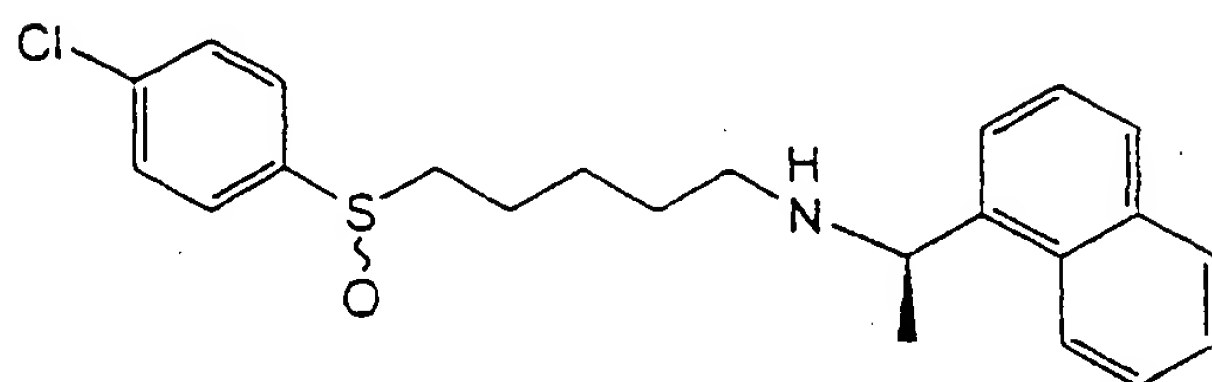


*S*267:  $n=1$     *S*271:  $n=5$

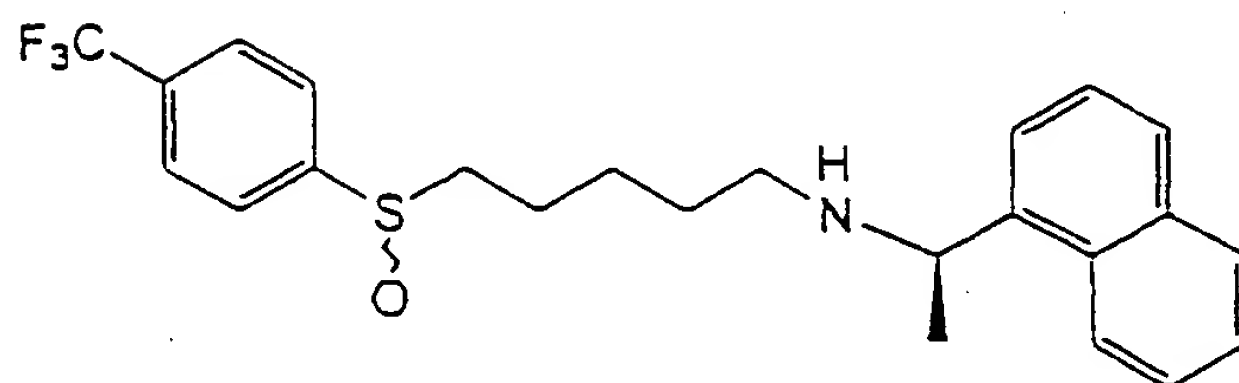
*S*268:  $n=2$     *S*272:  $n=6$

*S*269:  $n=3$     *S*273:  $n=7$

*S*270:  $n=4$

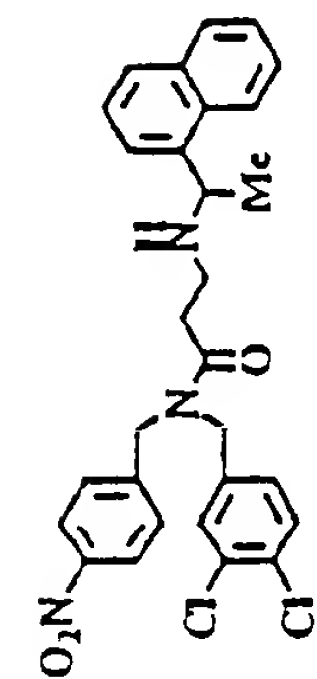


*S*274

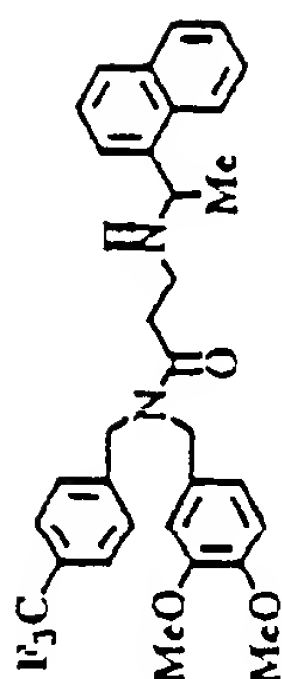


*S*275

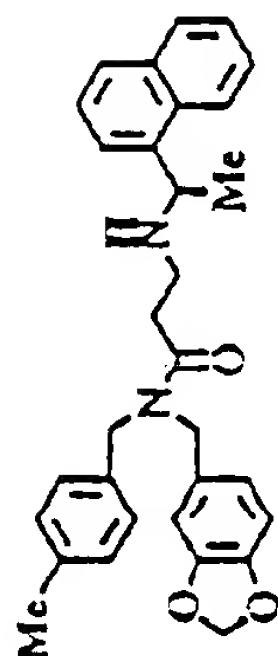
図 4 3



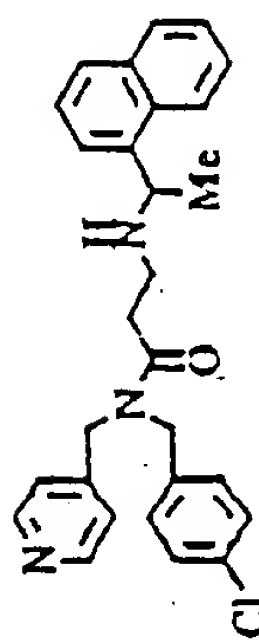
S278



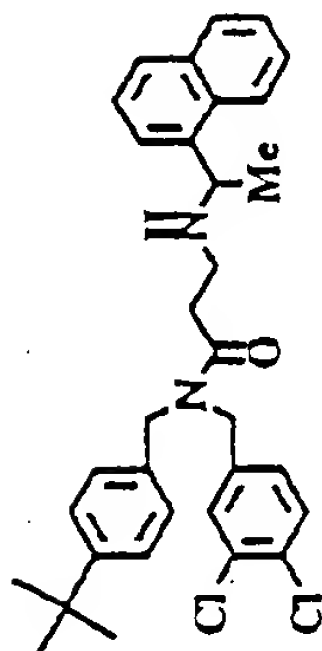
S281



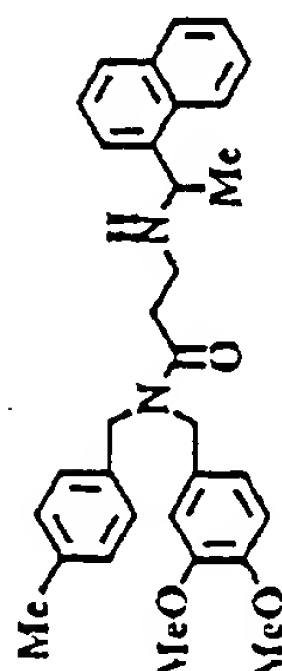
S284



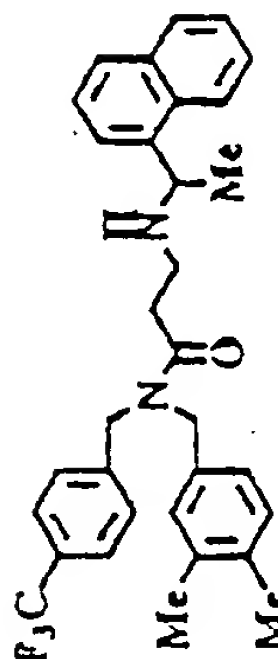
S287



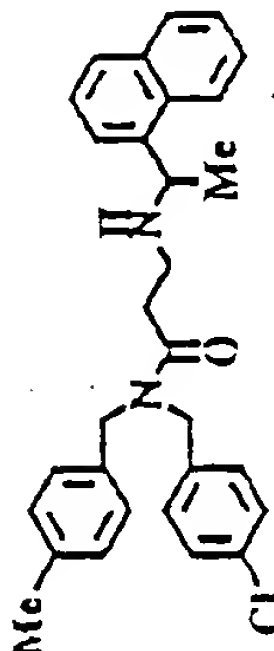
S277



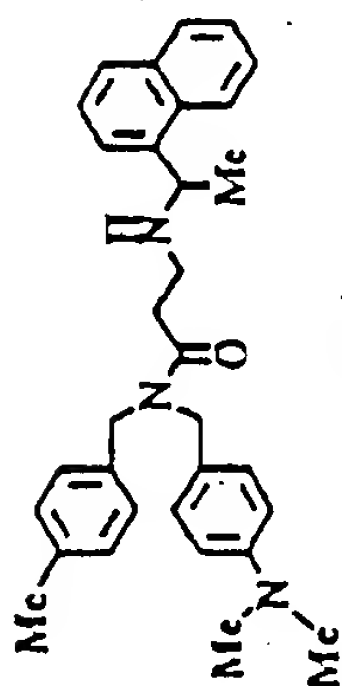
S280



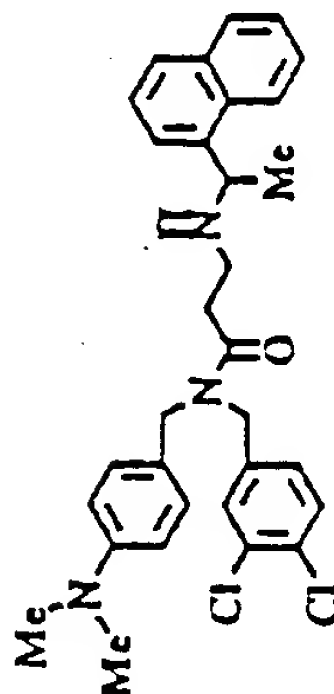
S283



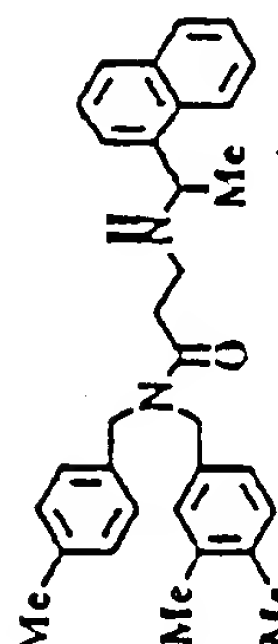
S286



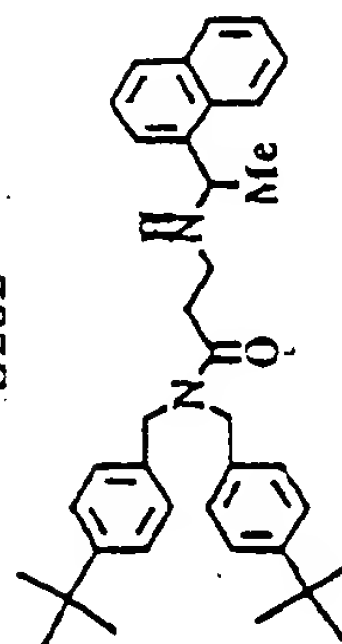
S276



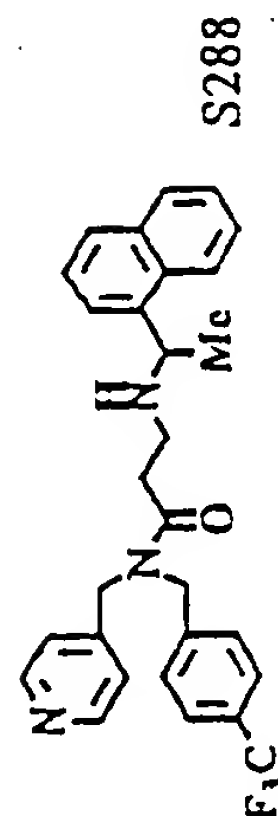
S279



S282



S285



S288

図 4 4

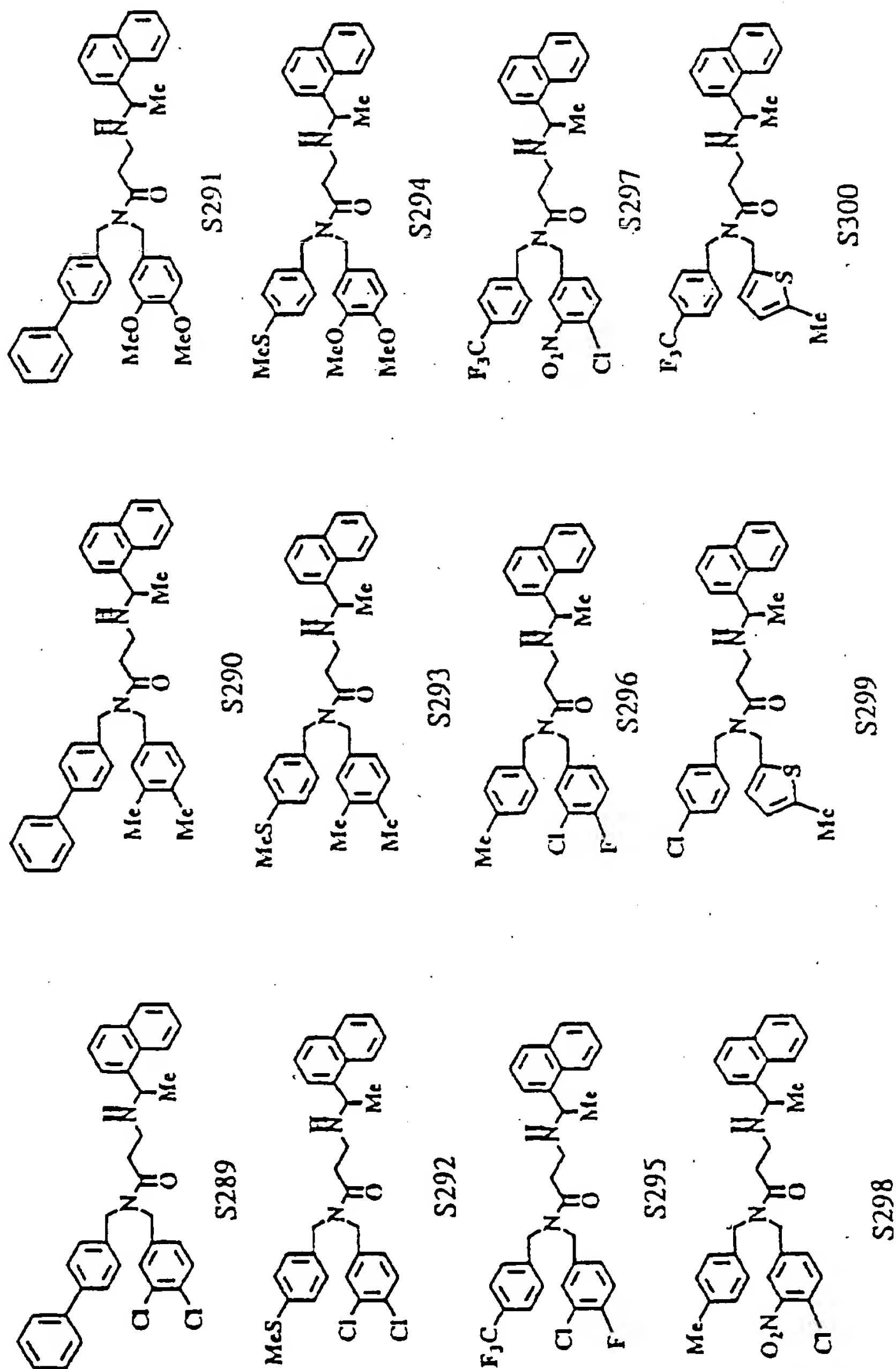


図 45



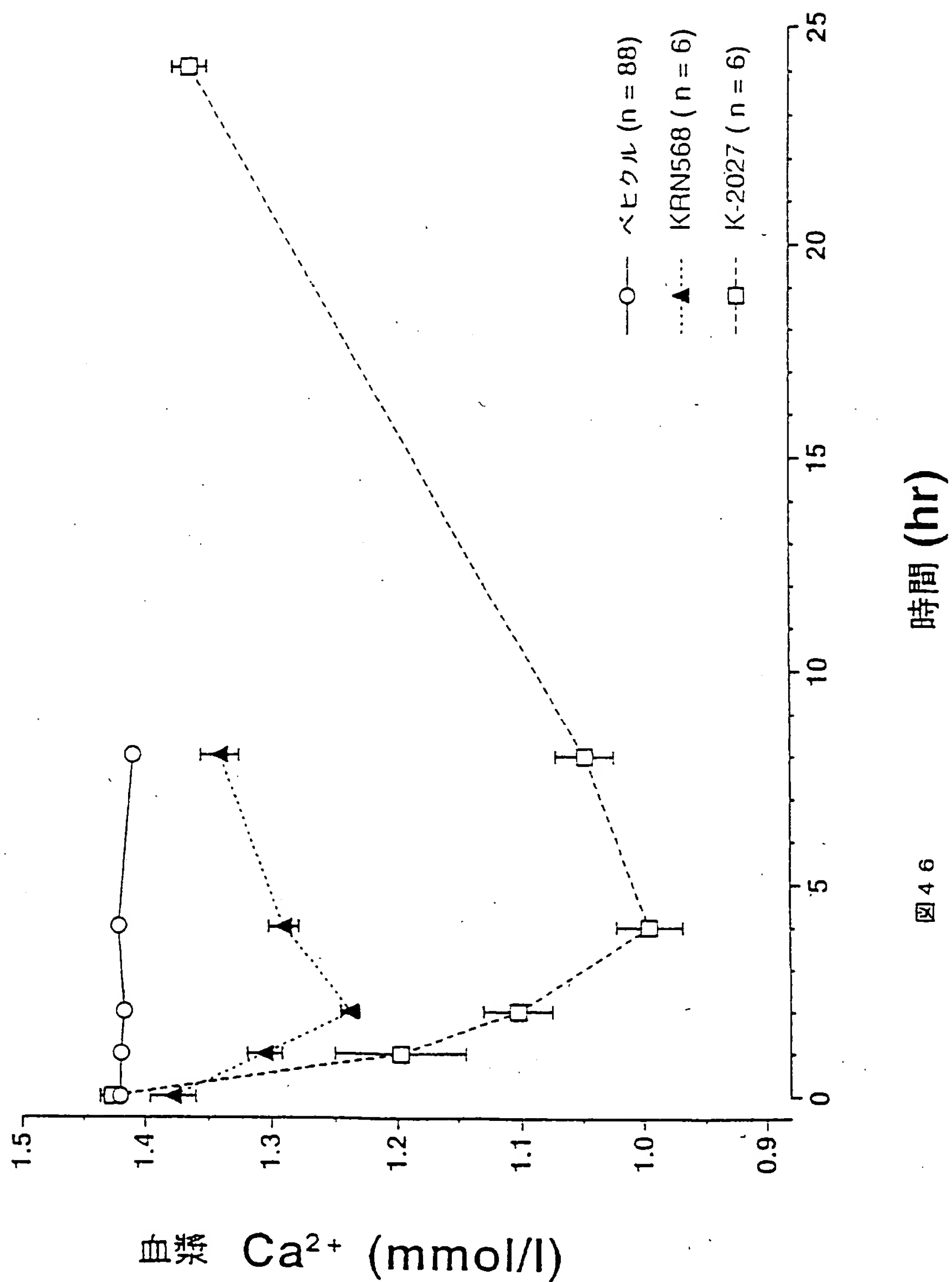


図 46

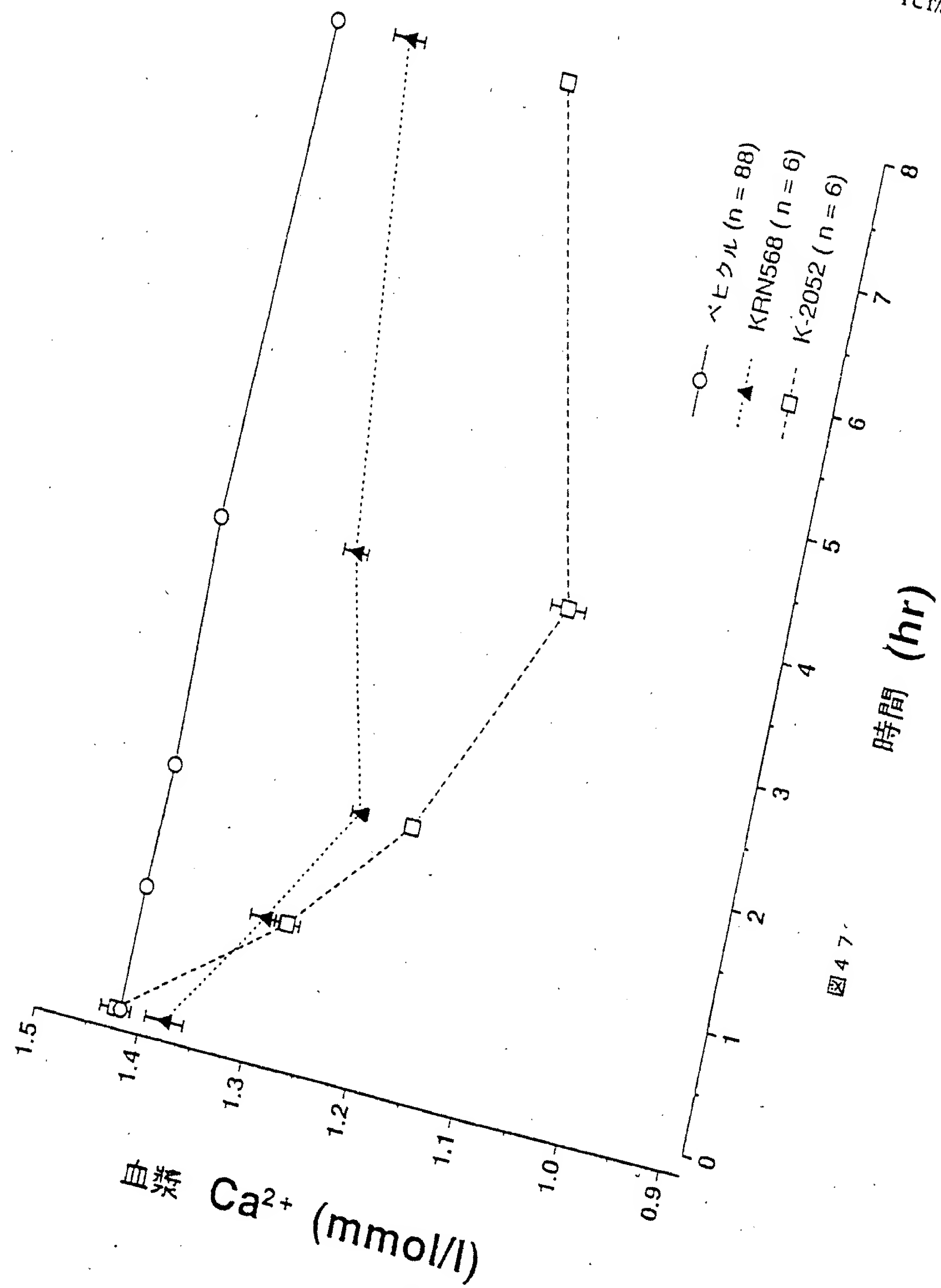


図47

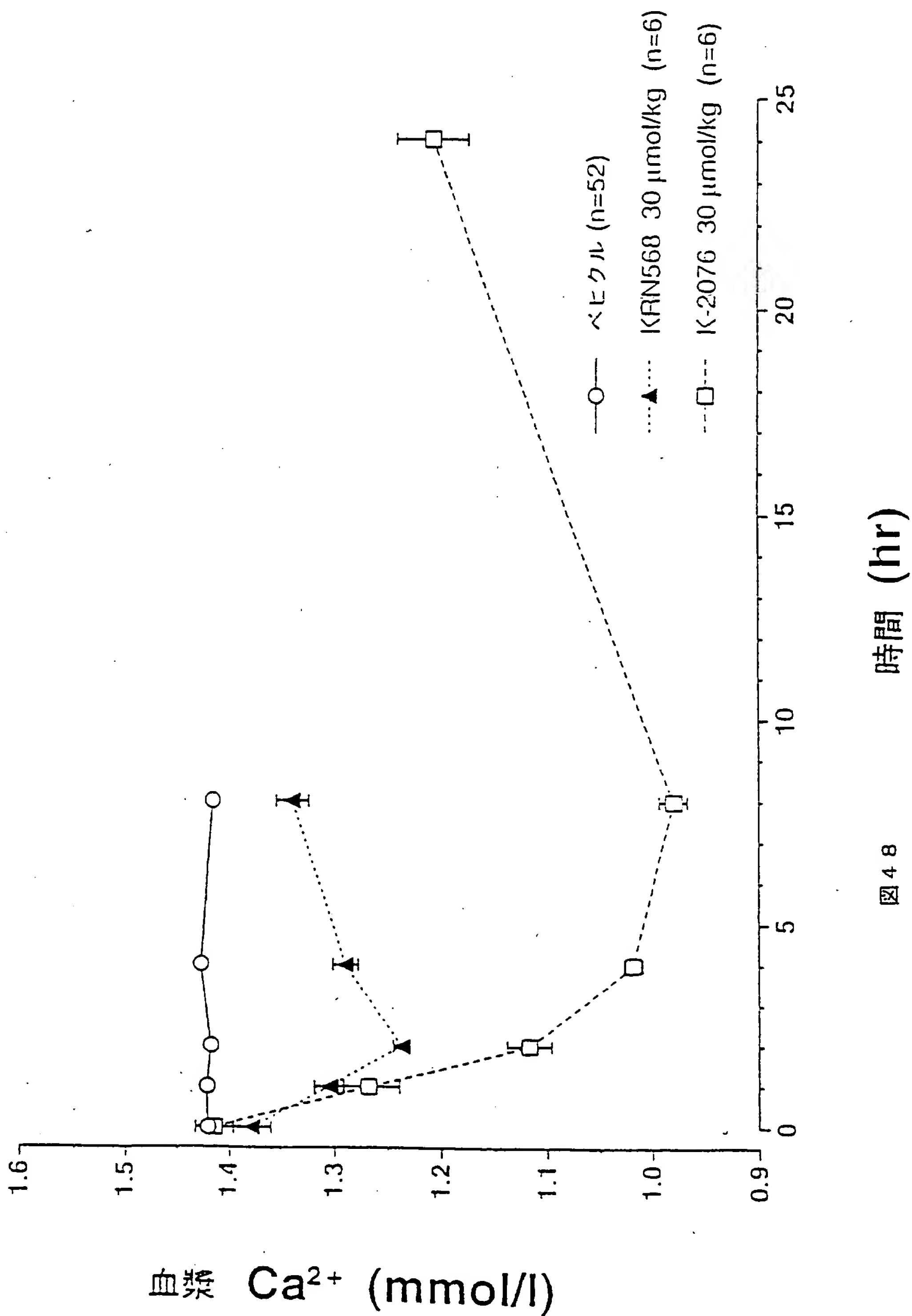


図 48

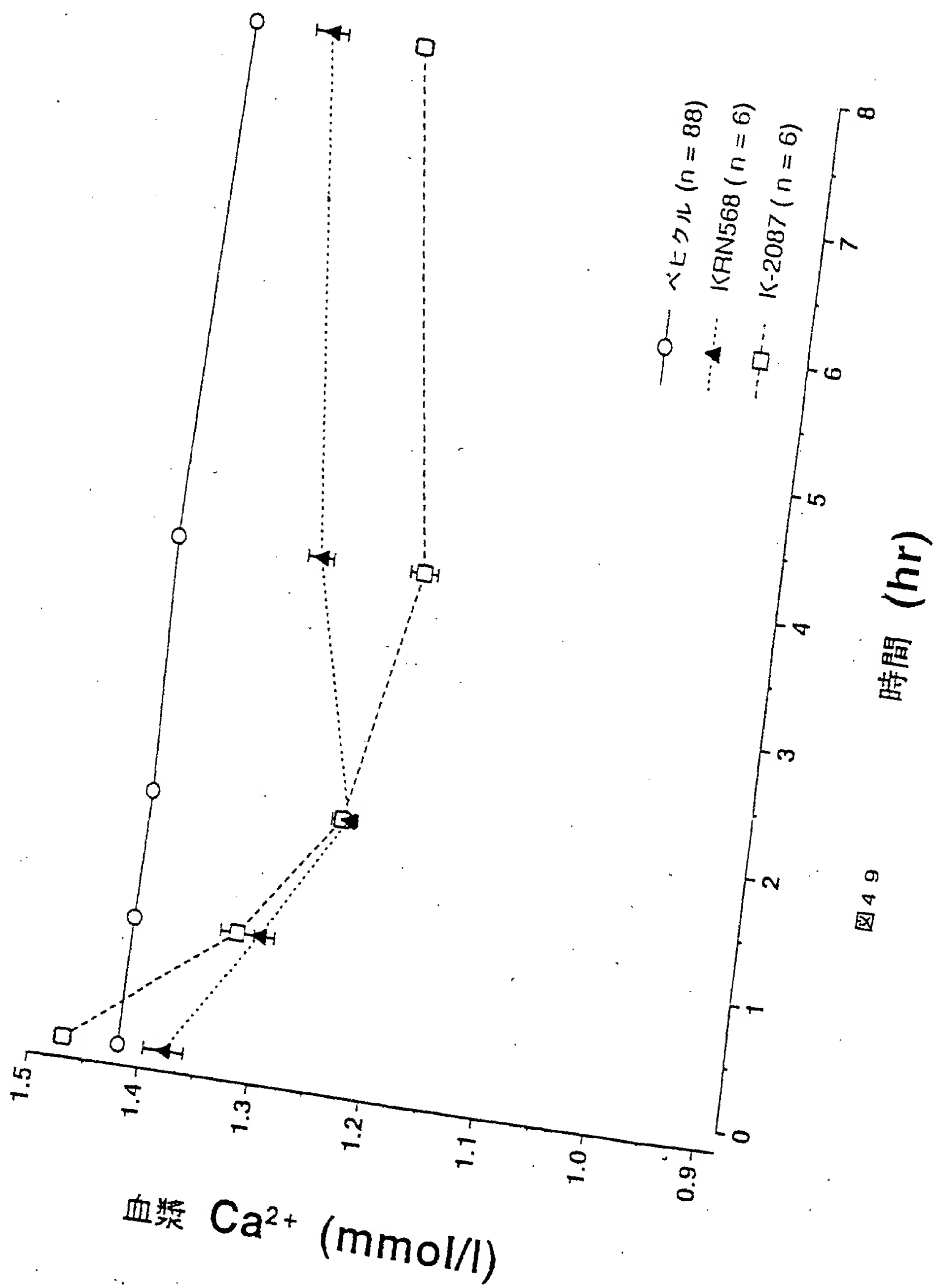


図49

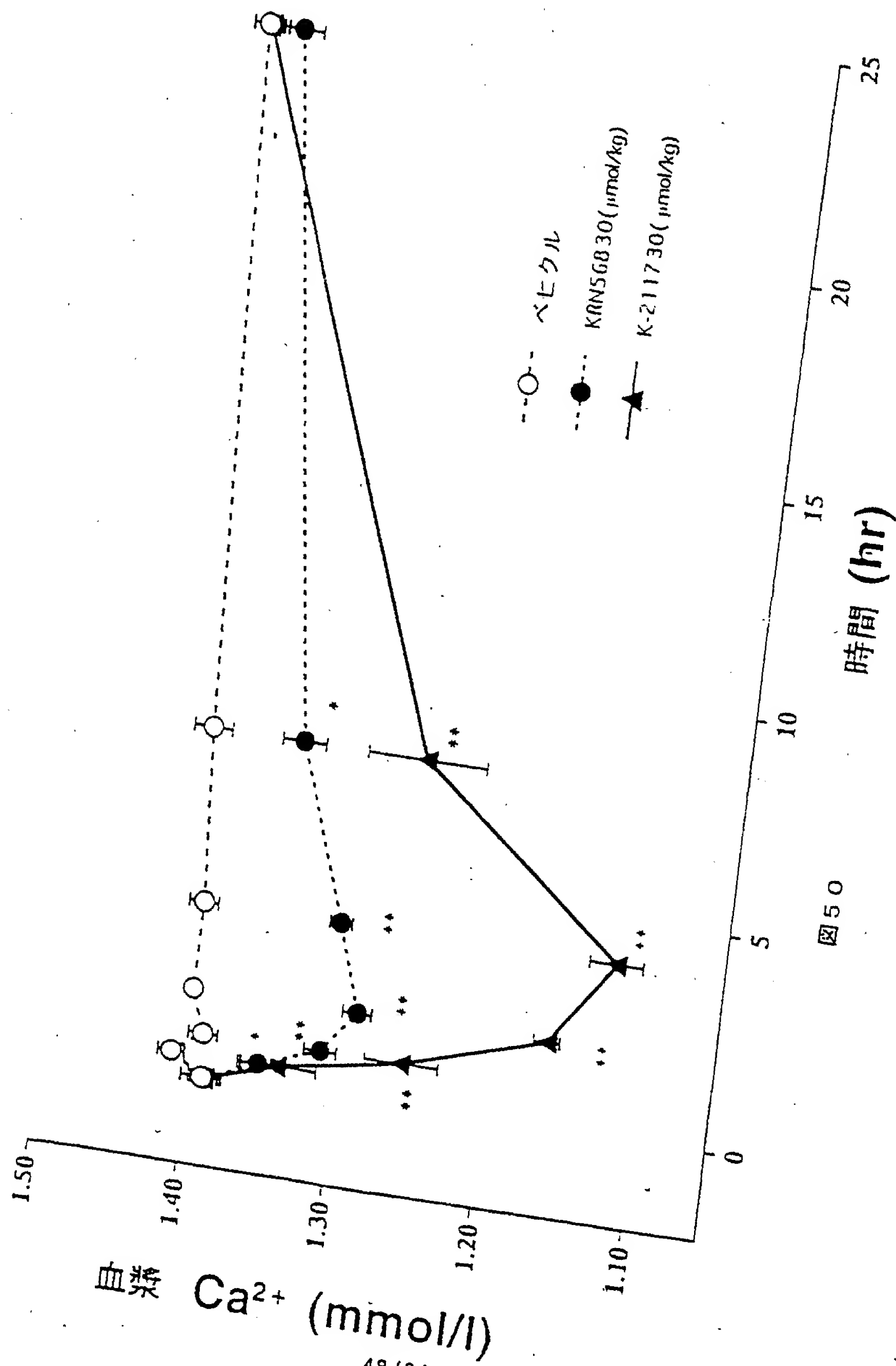


図 50

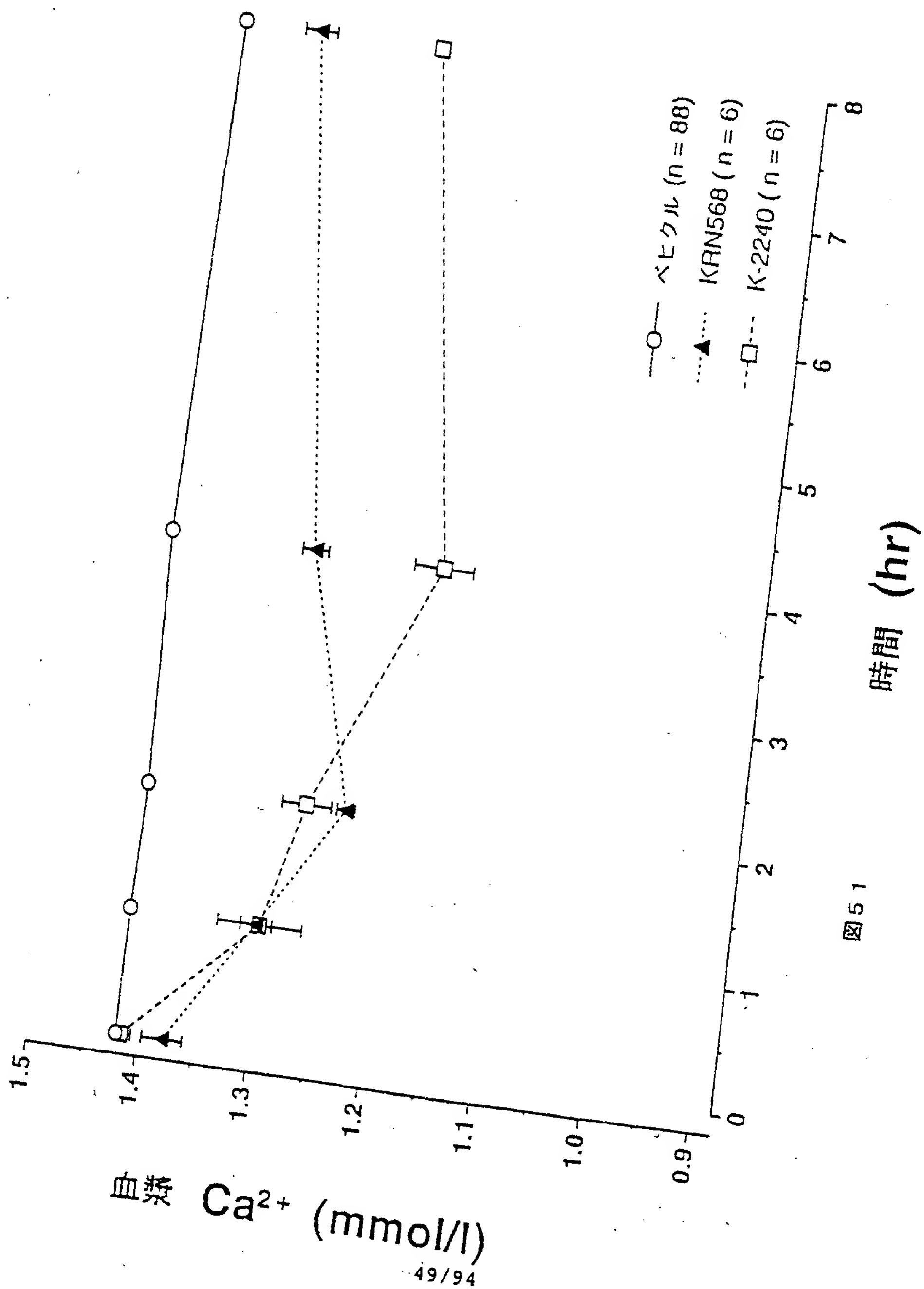


図51

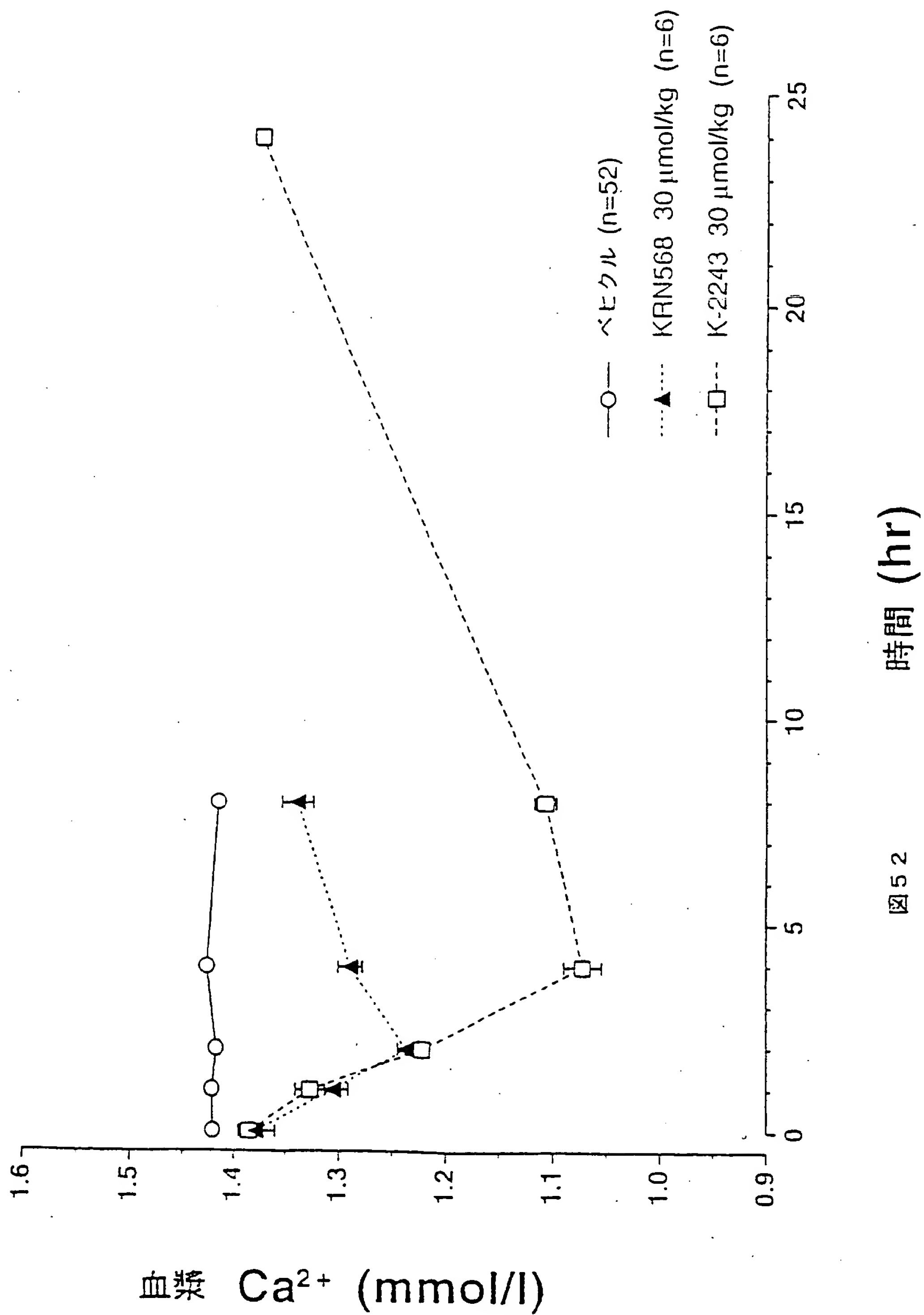


図 5 2

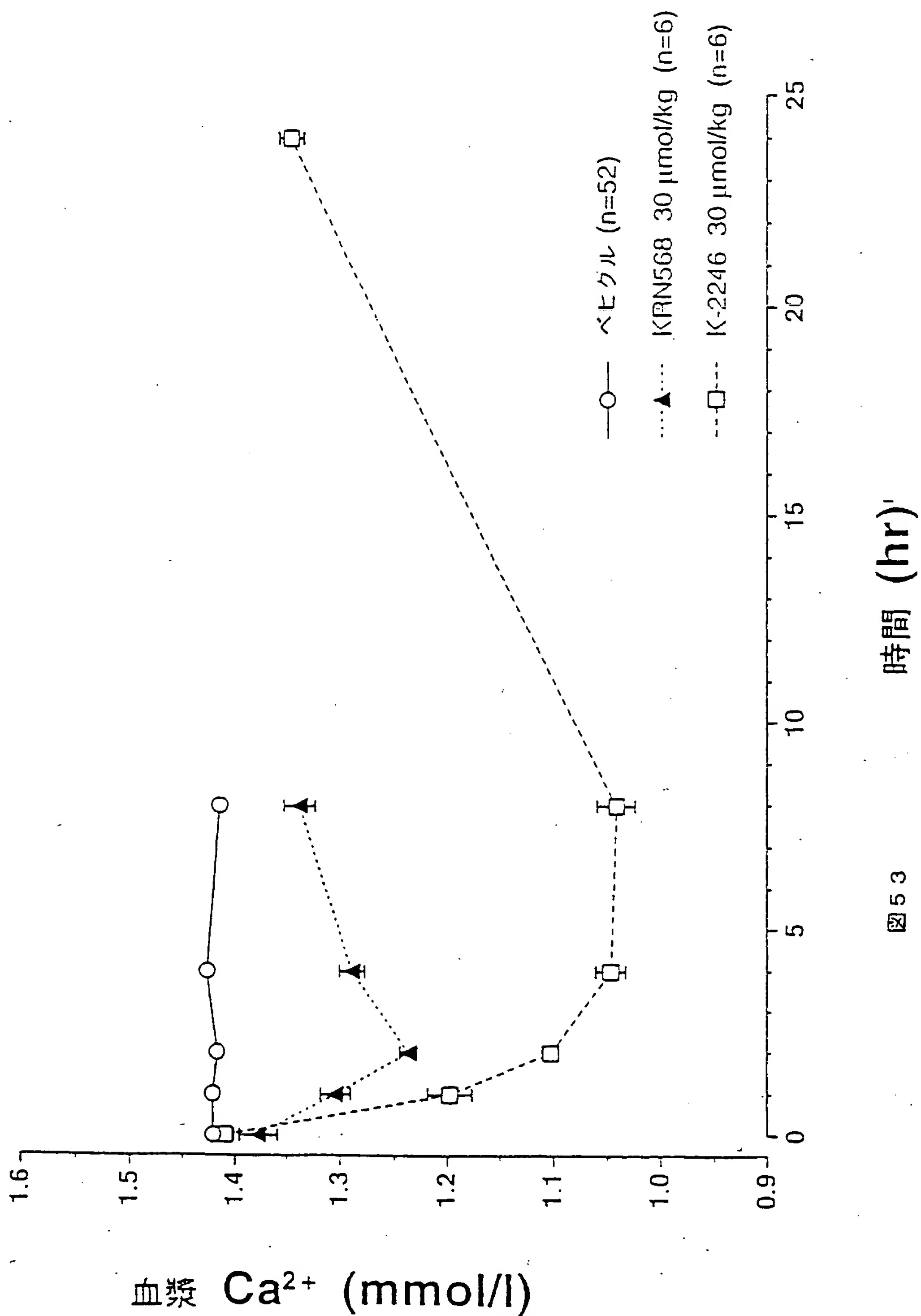


図53



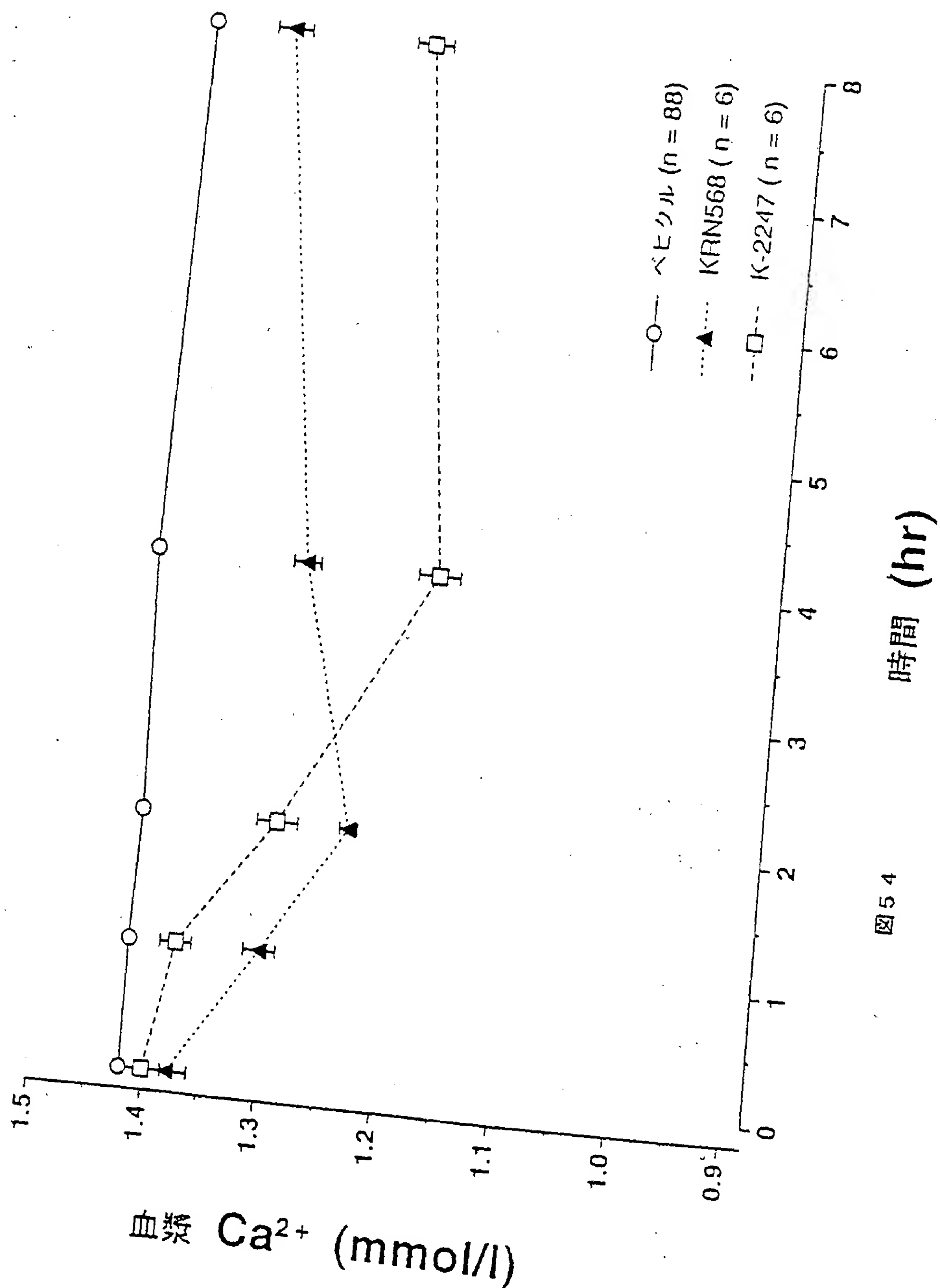


図 54

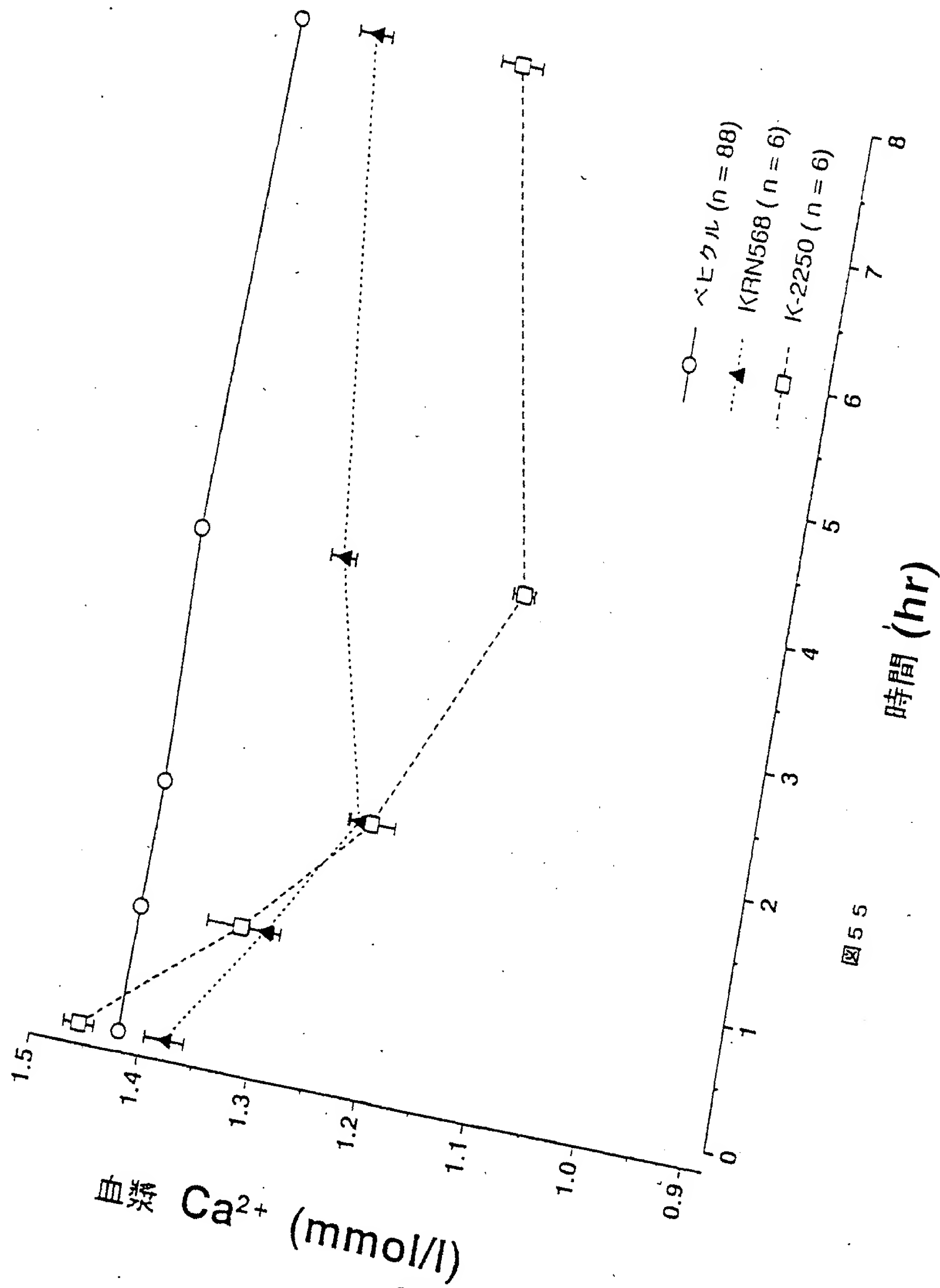


図 55

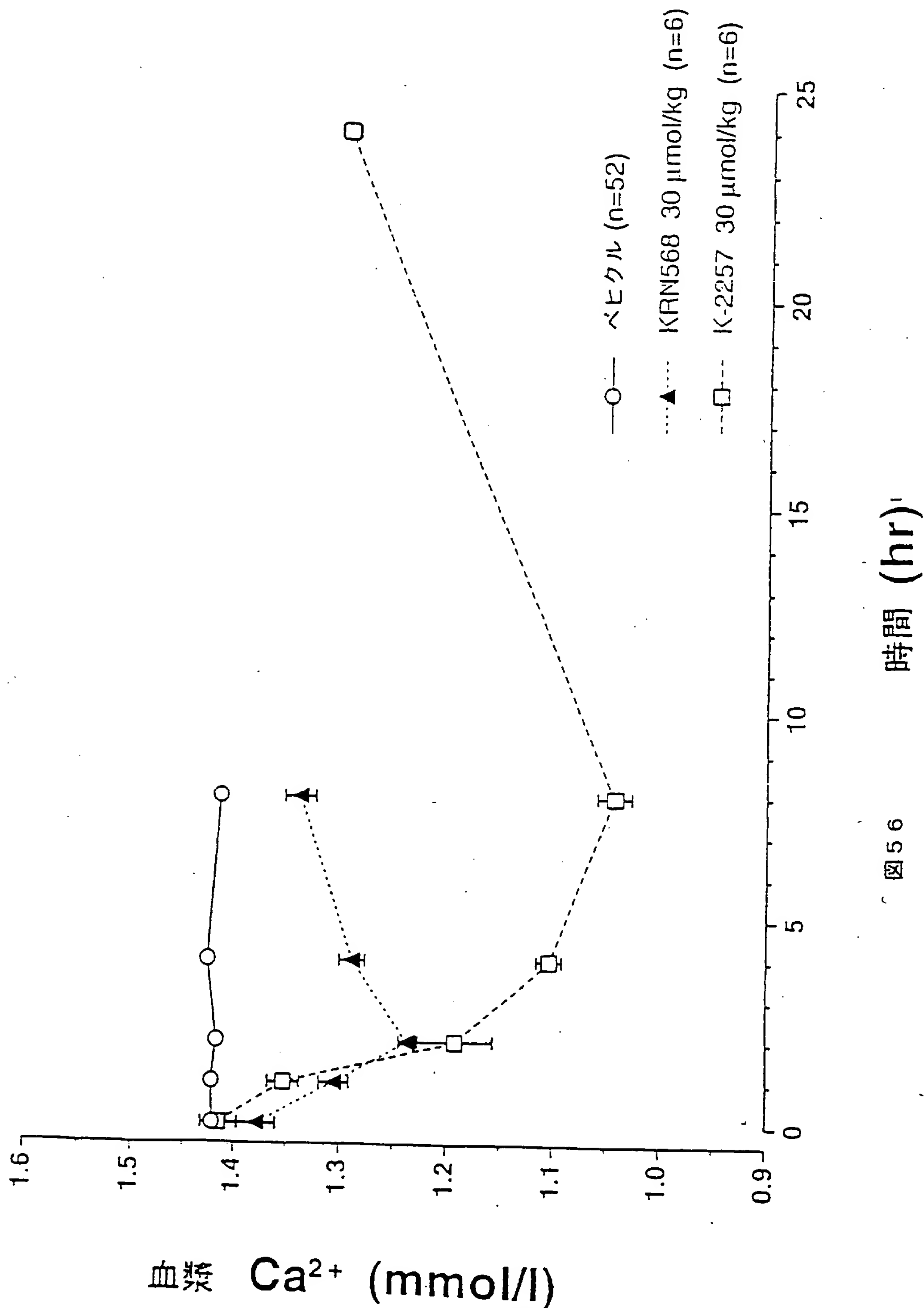


図 56

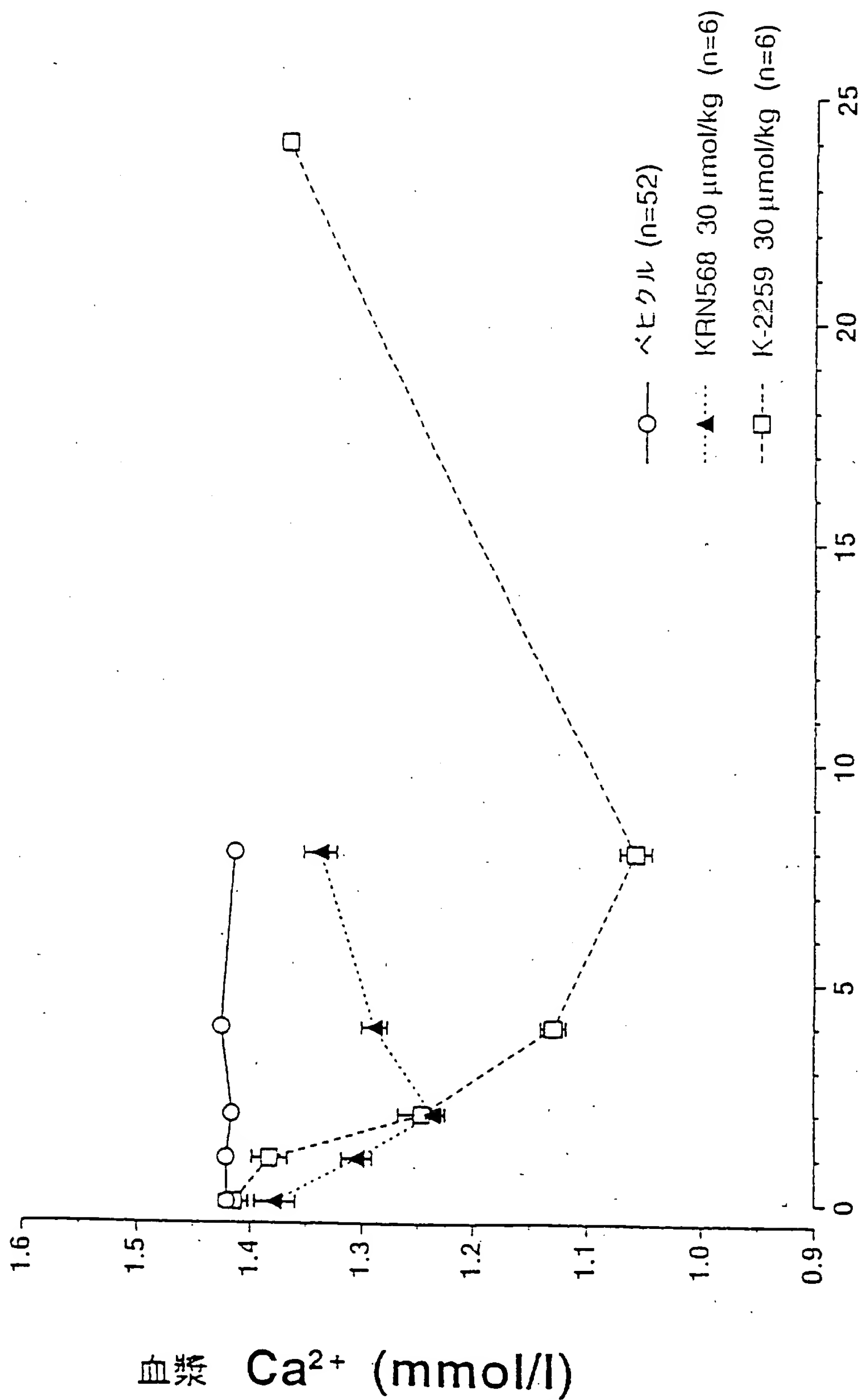


図 57 時間 (hr)

55/94

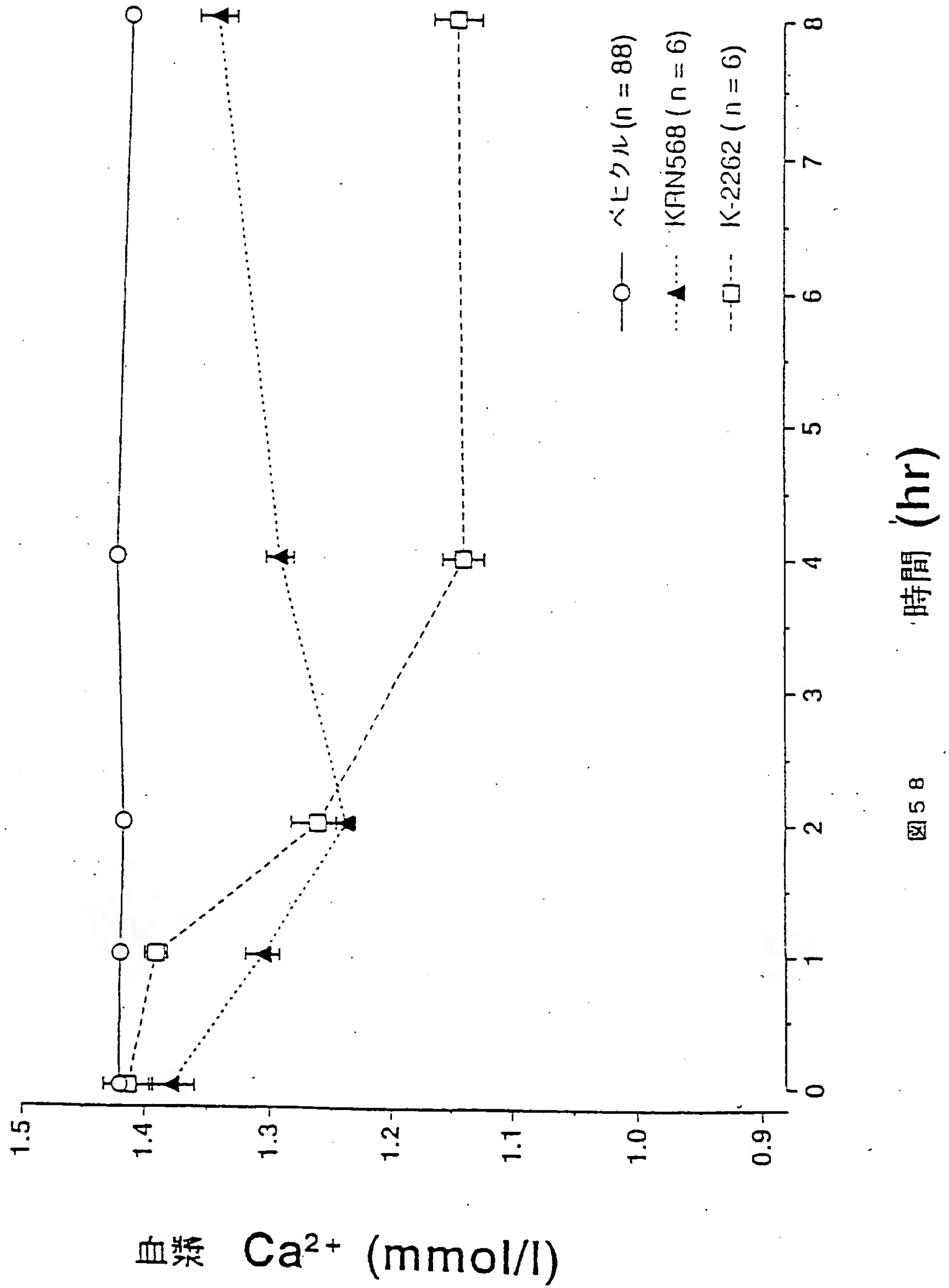


図 58

時間 (hr)

血清  $\text{Ca}^{2+}$  (mmol/l)

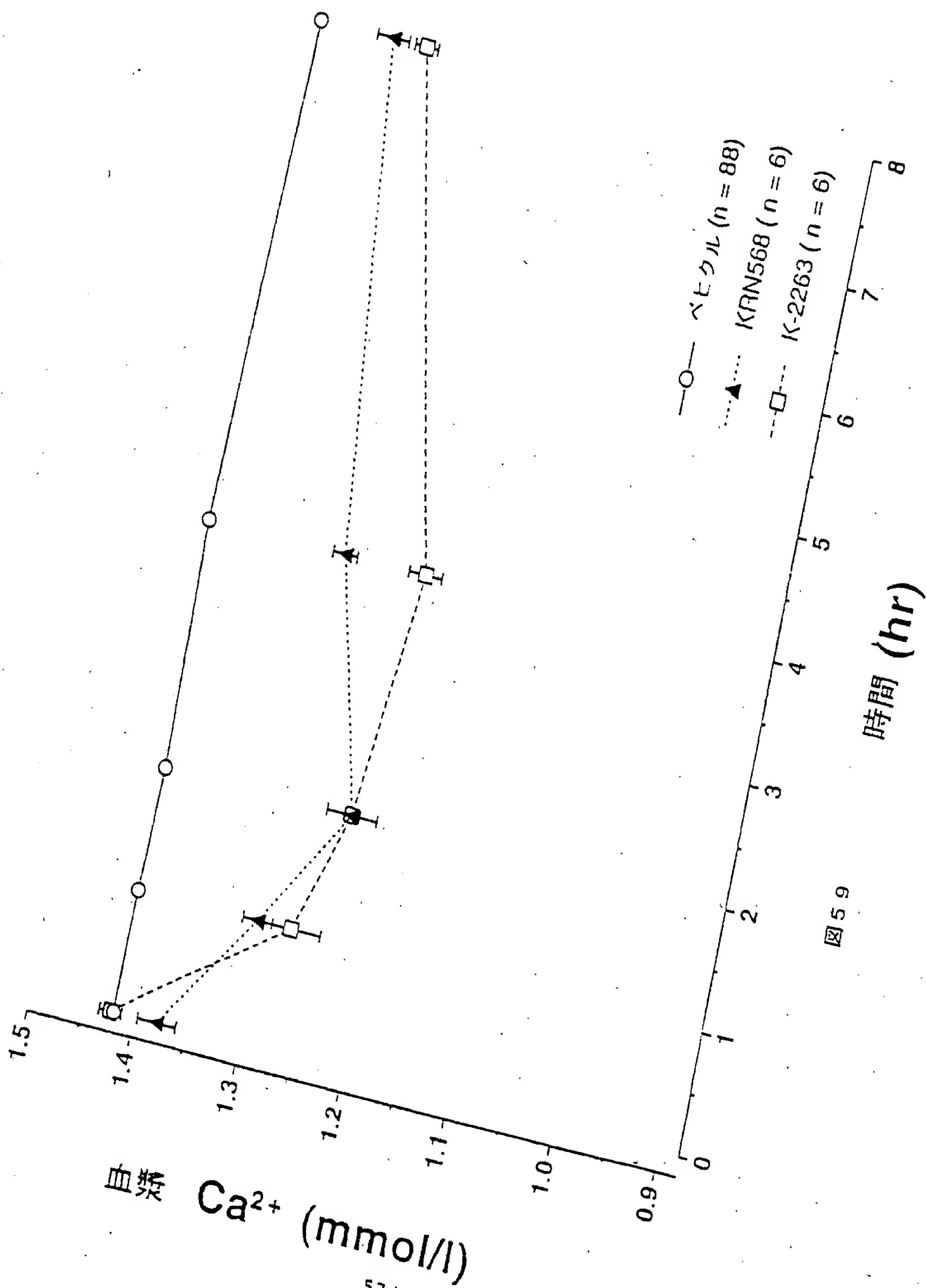


図59

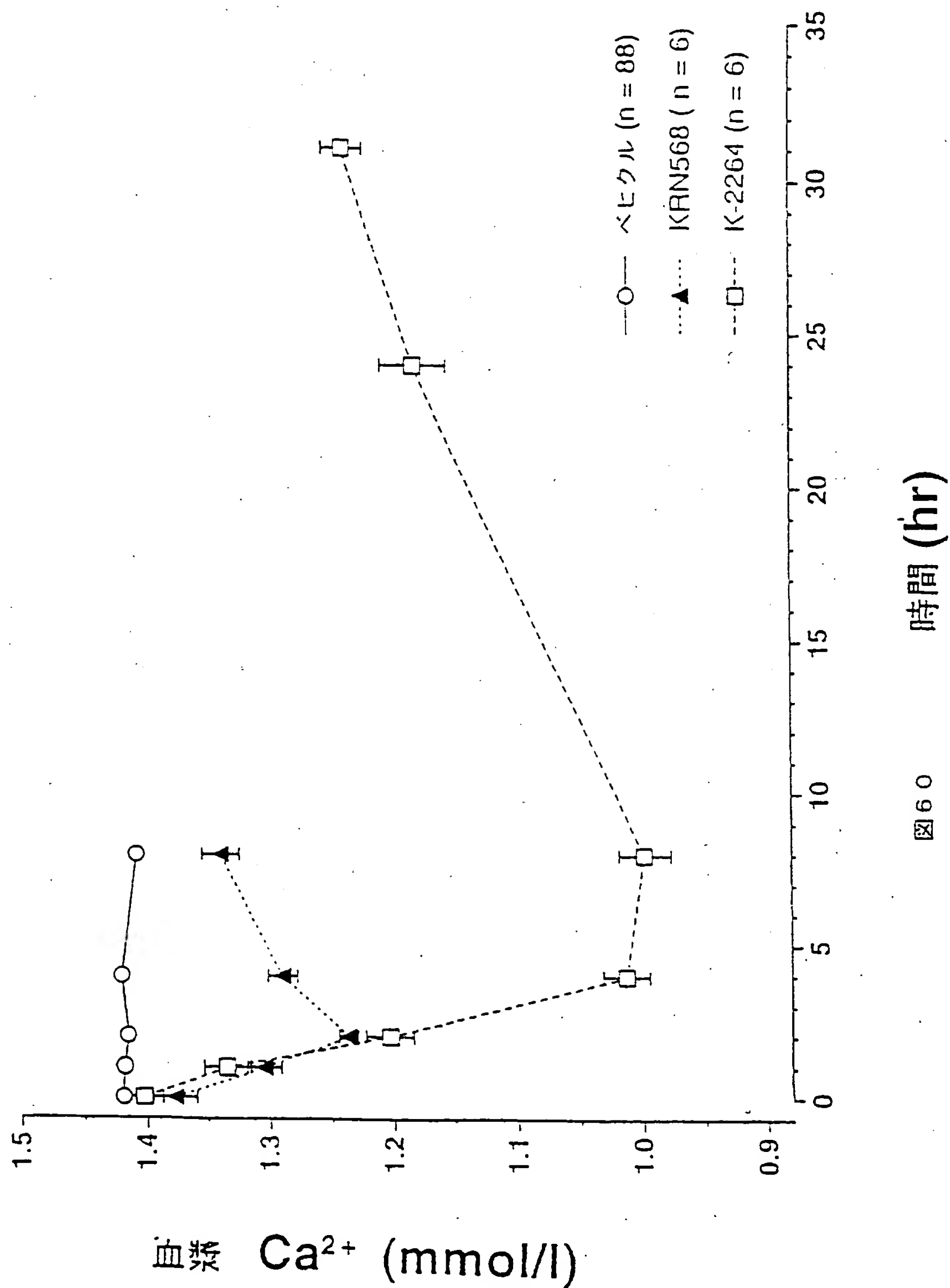
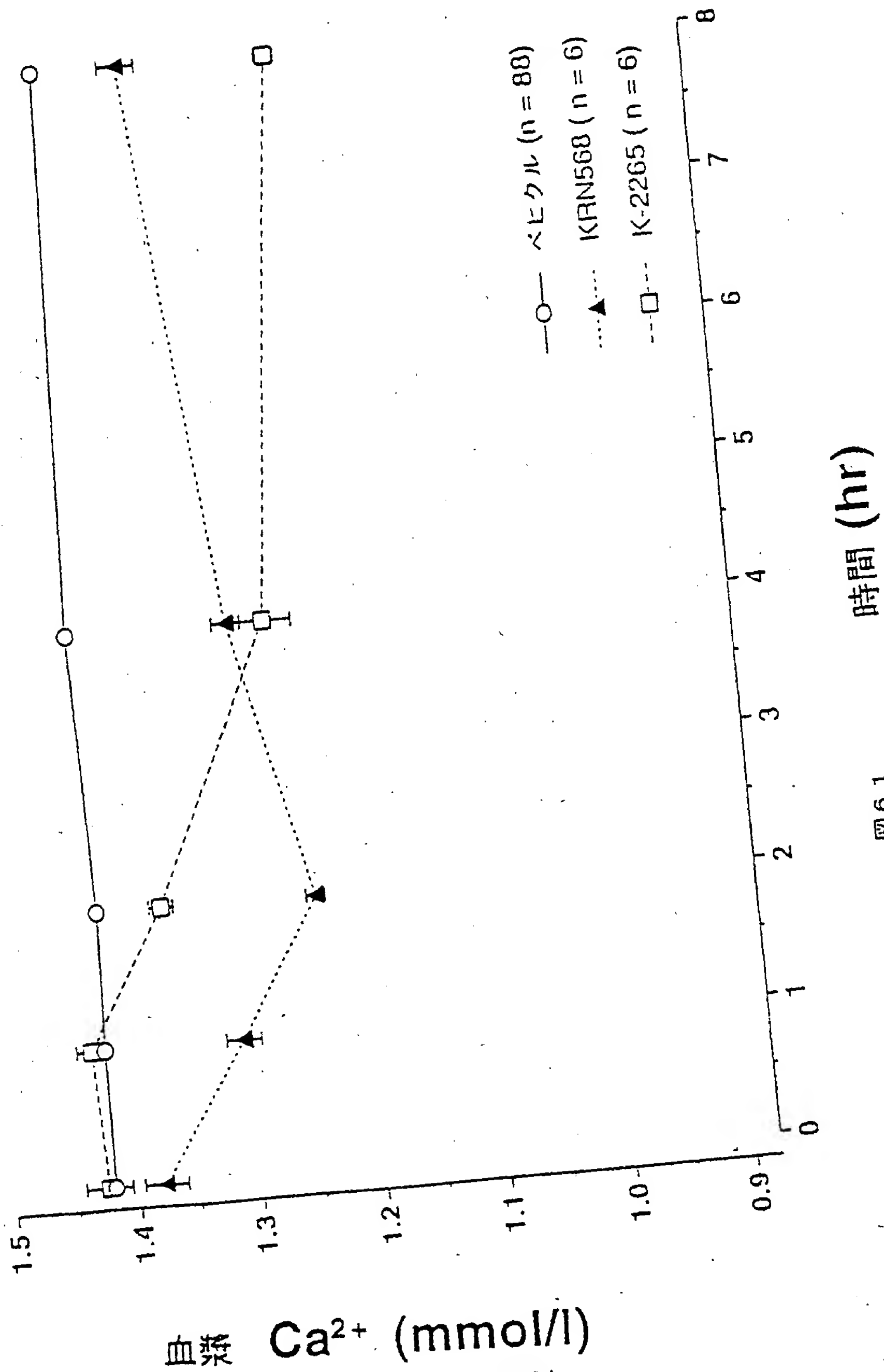


図60





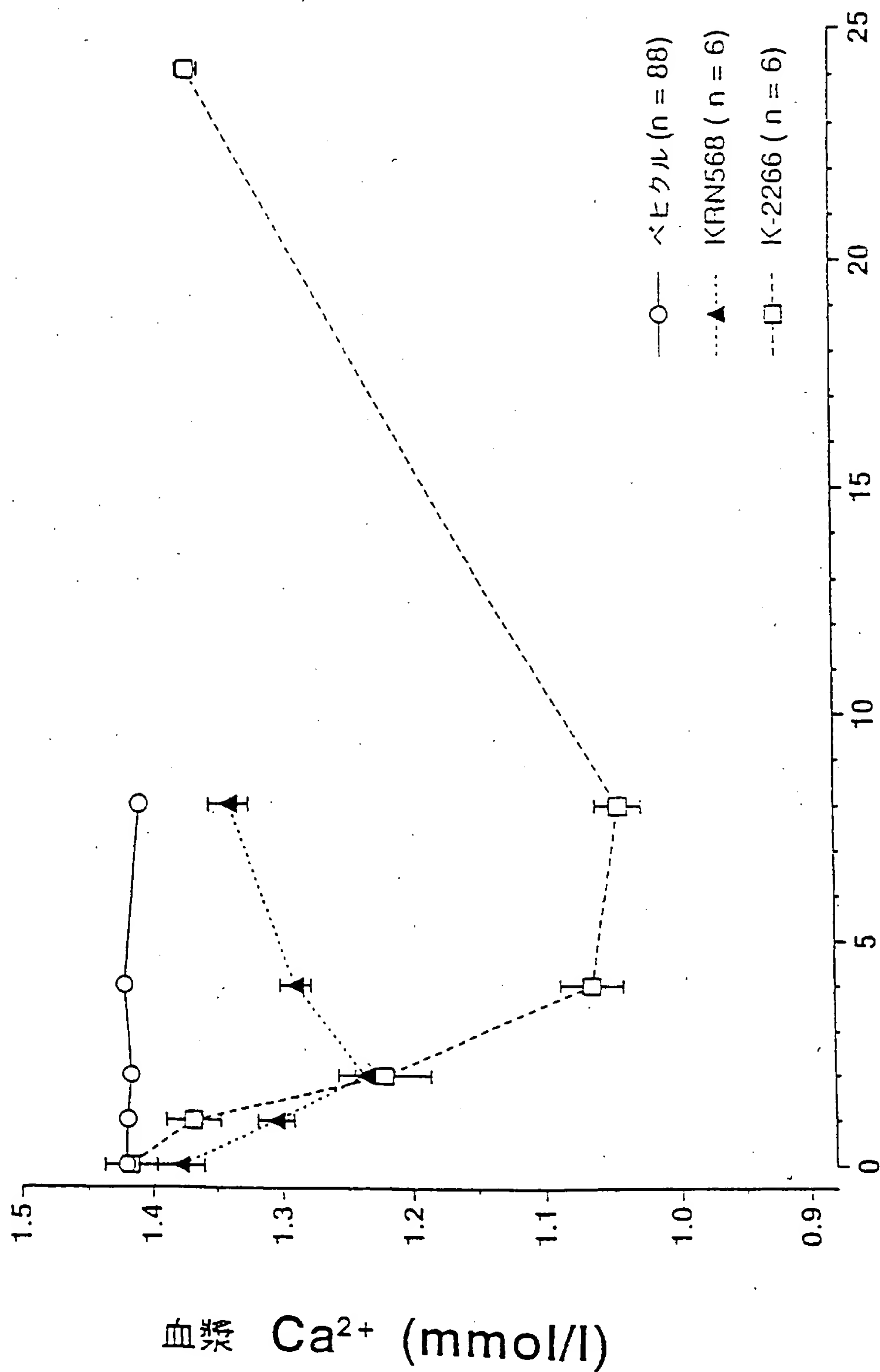
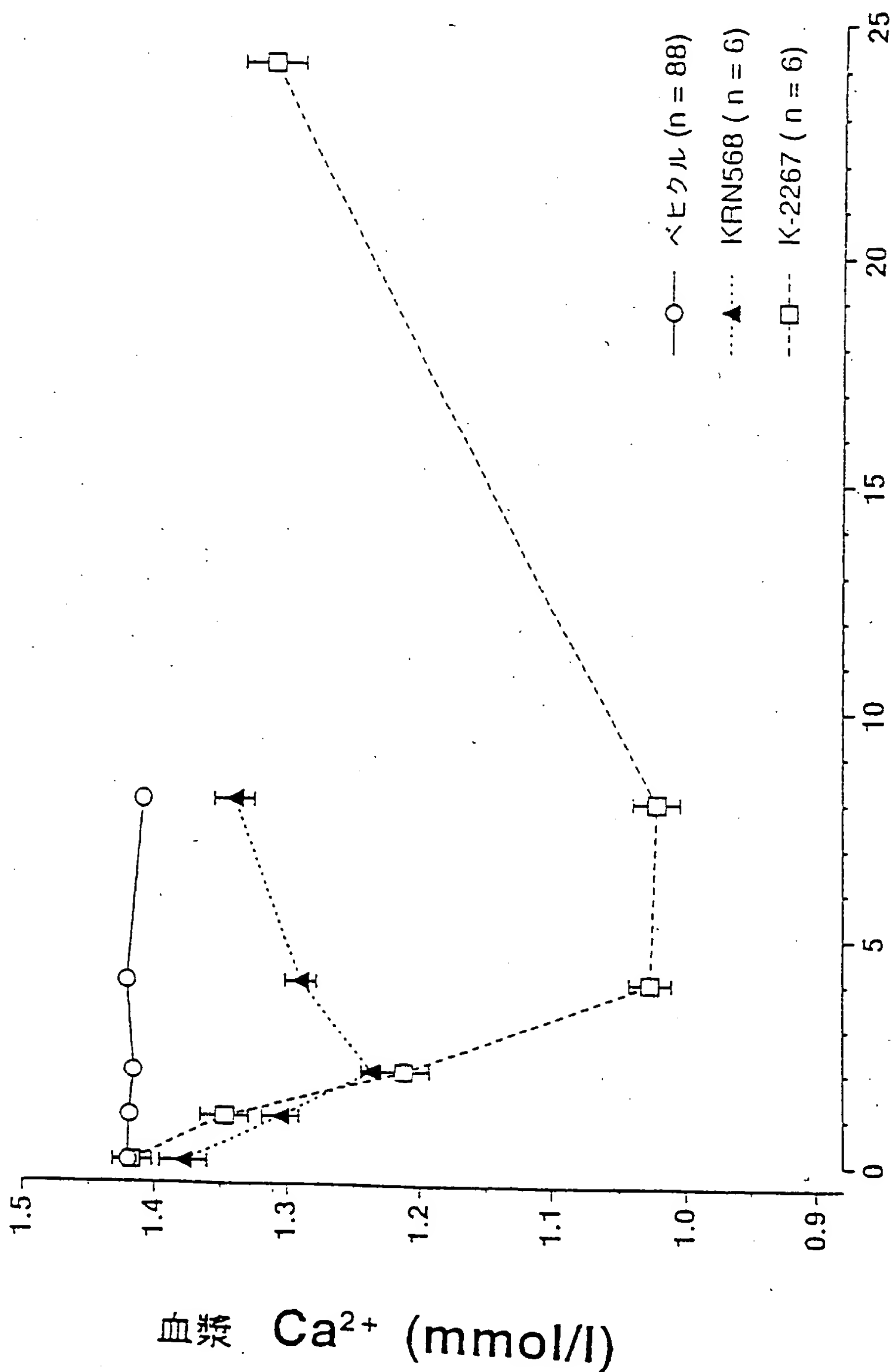


図 6 2 時間 (hr)

図 6 2



時間 (hr)

図 6 3

血清  $\text{Ca}^{2+}$  (mmol/l)

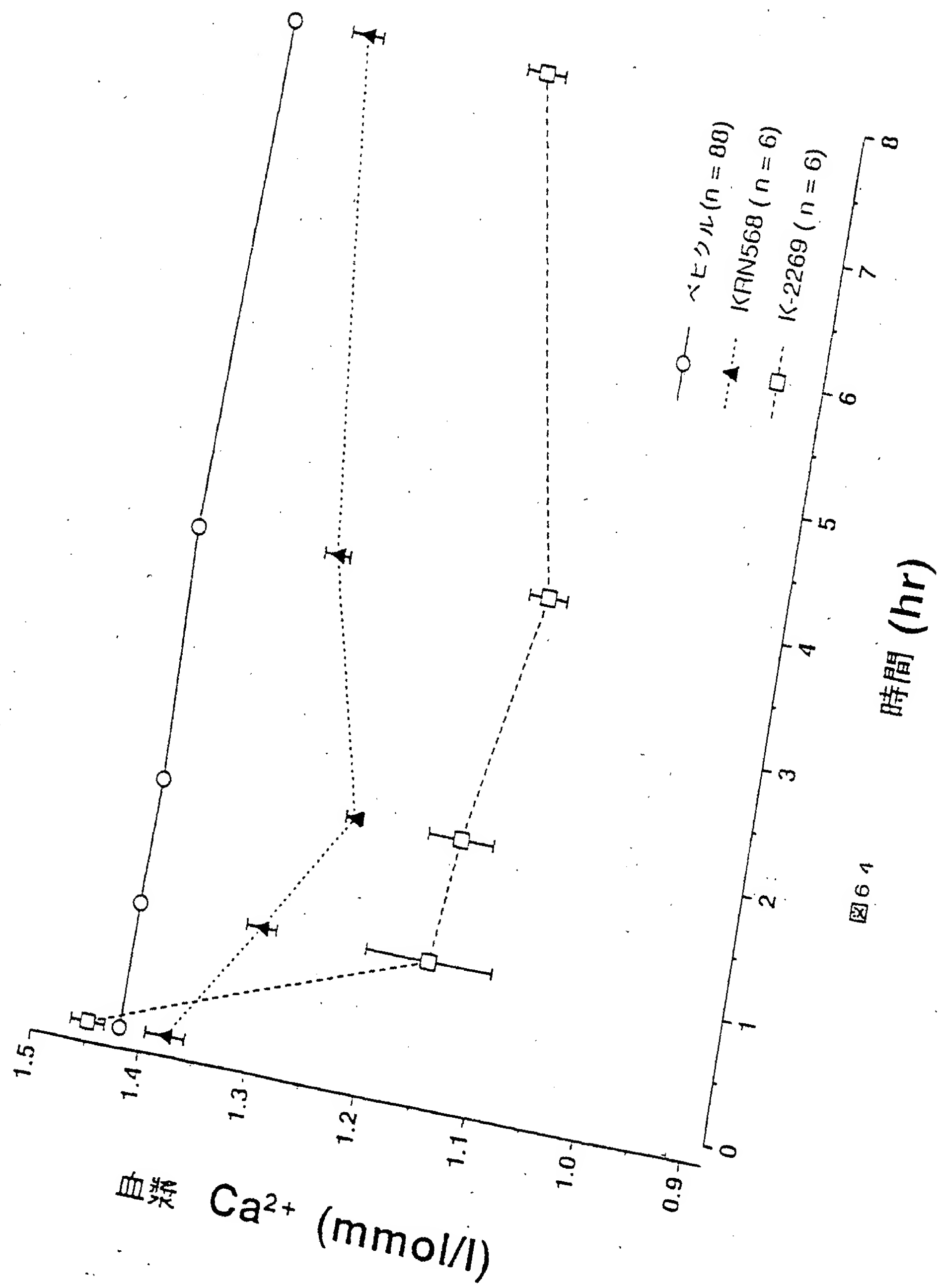


図 64

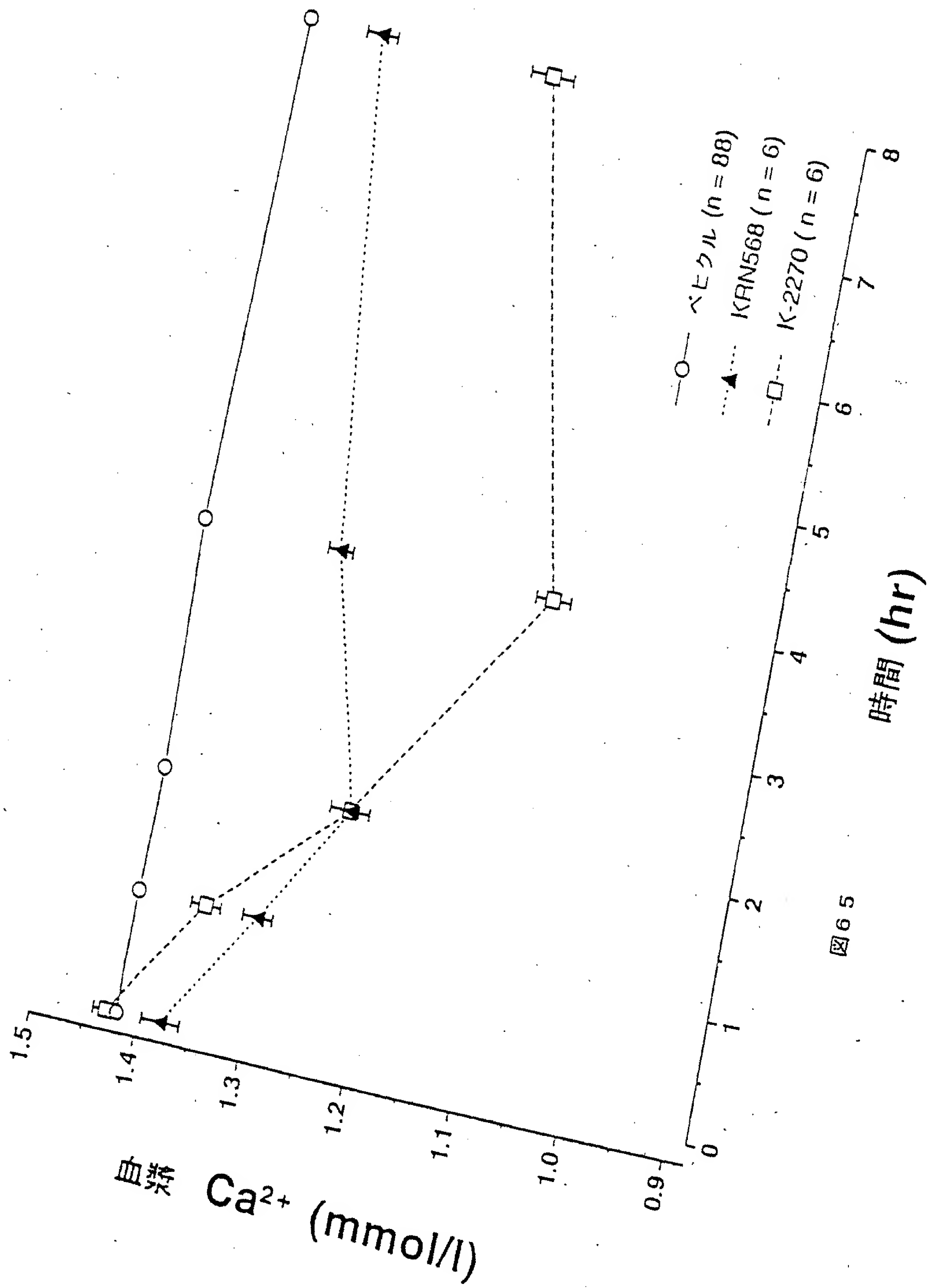


図 65

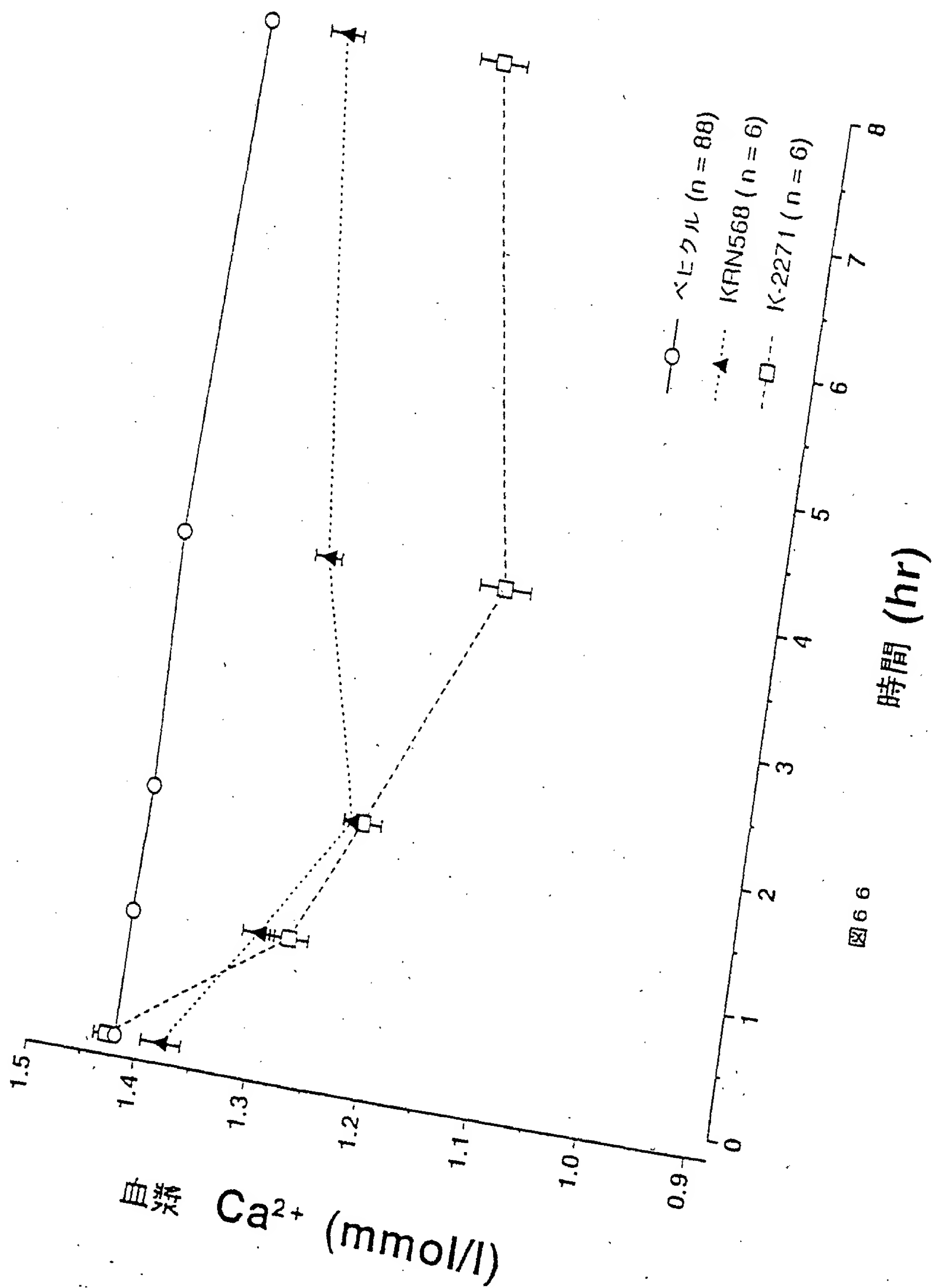


図 66

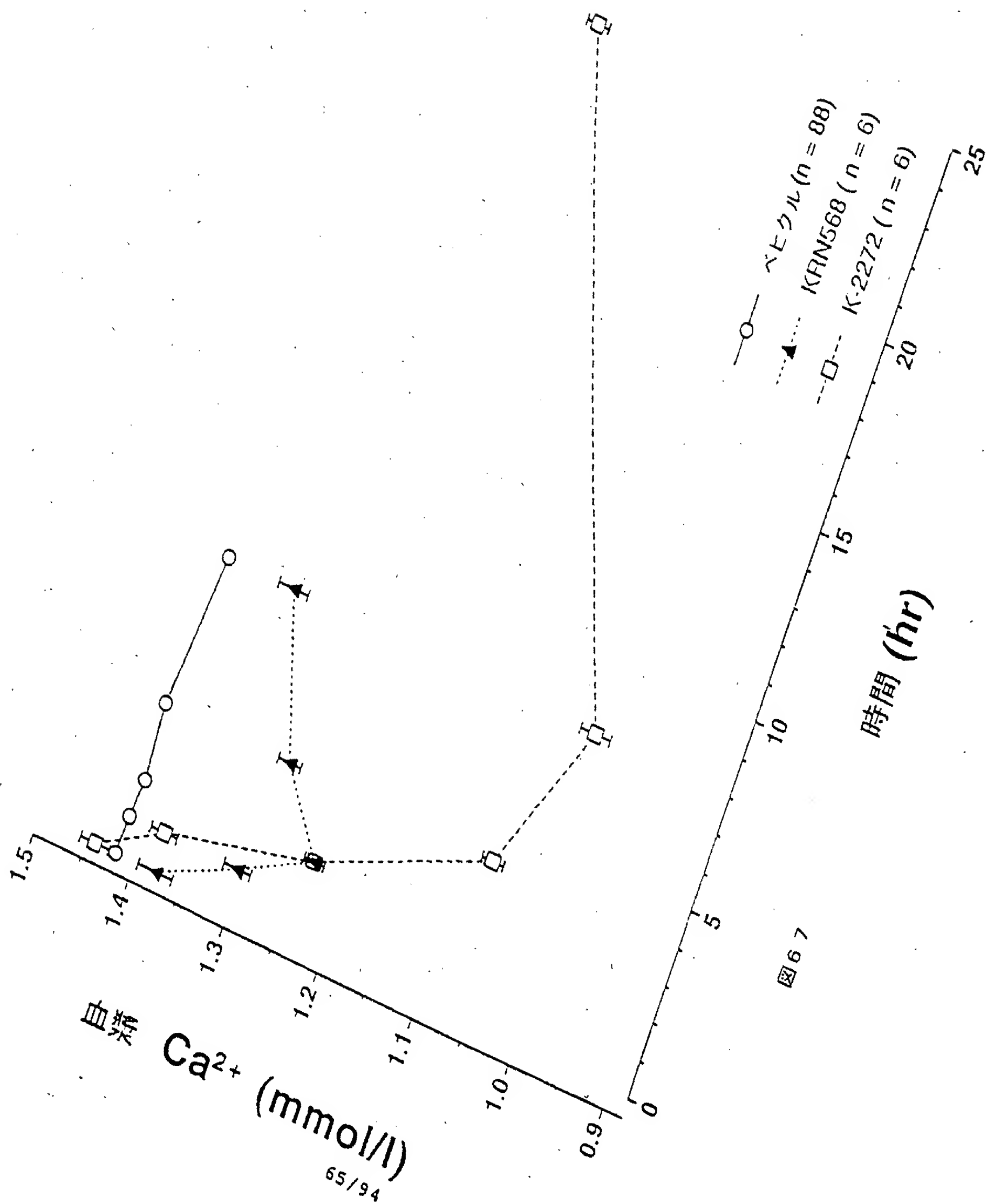


図6-7

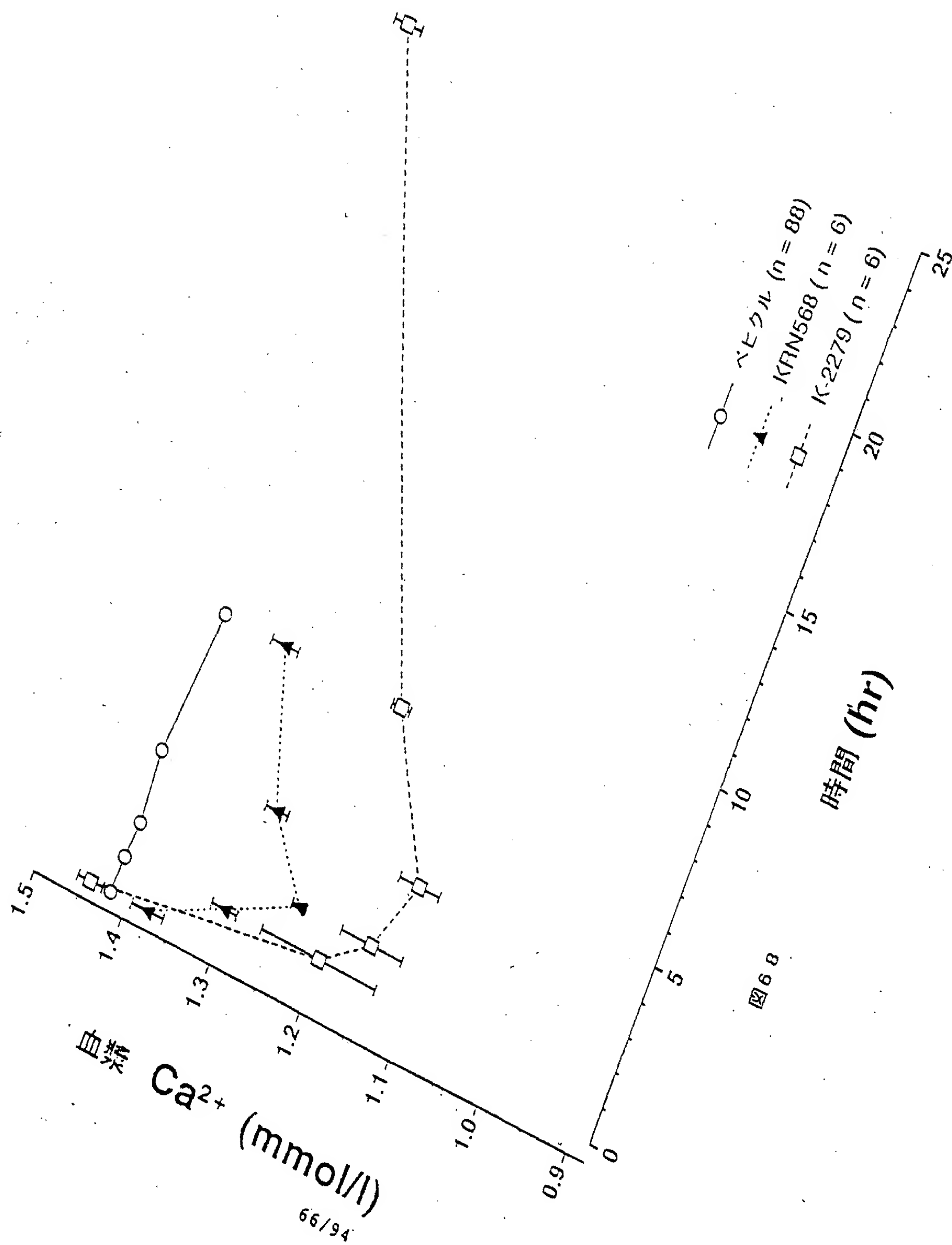


図6B

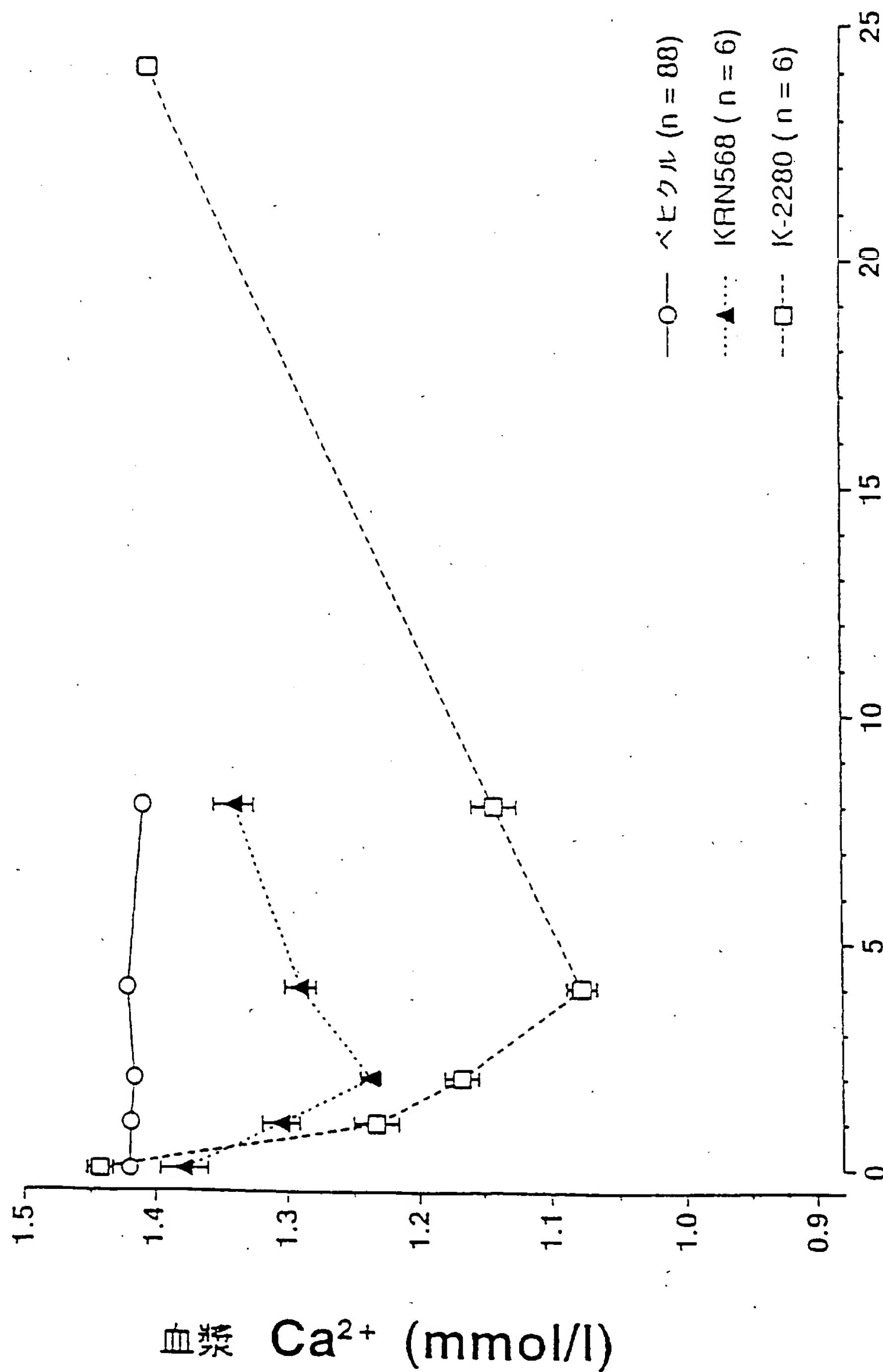


図 69 時間 (hr)

図 69



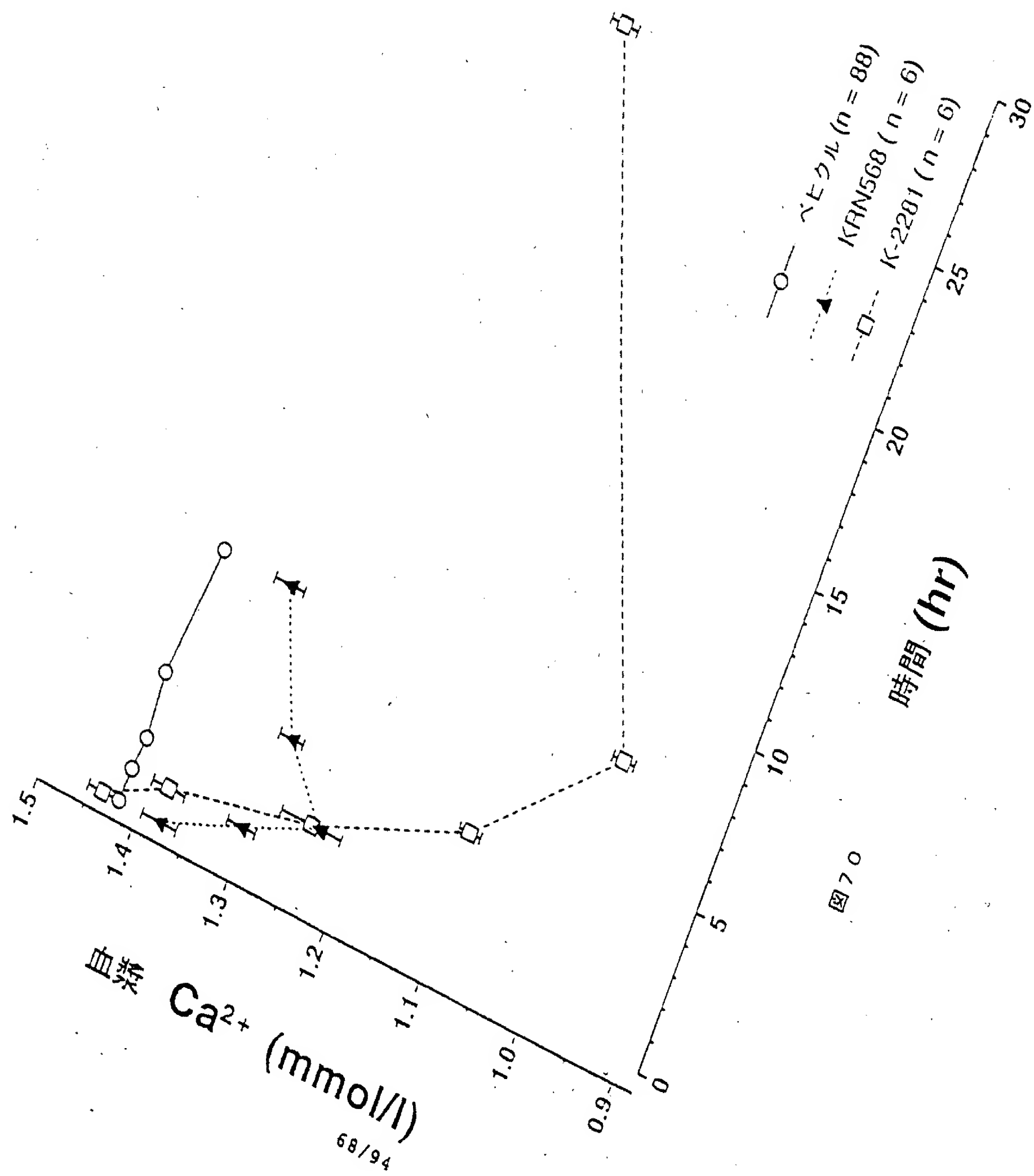


図70

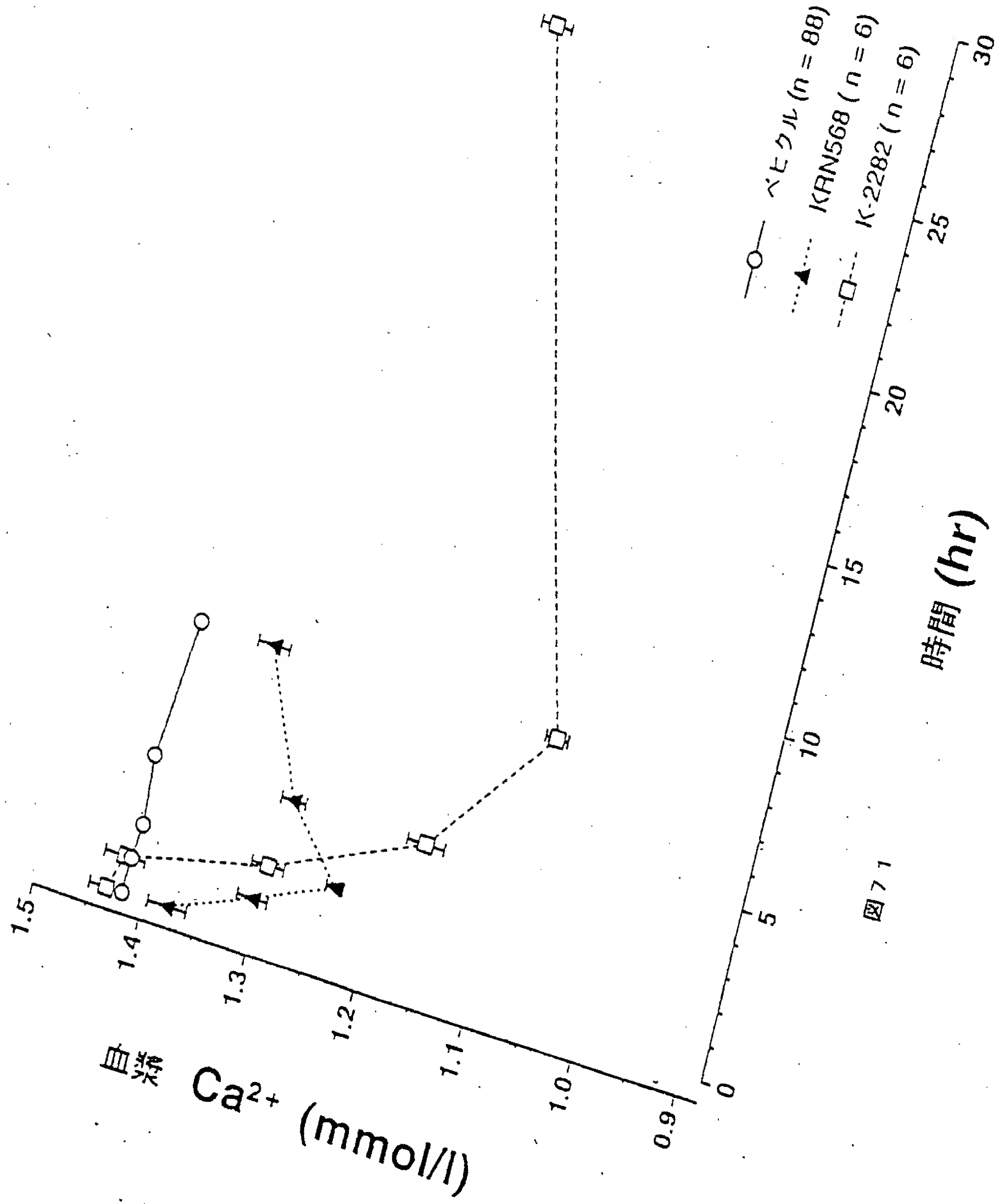


図 71

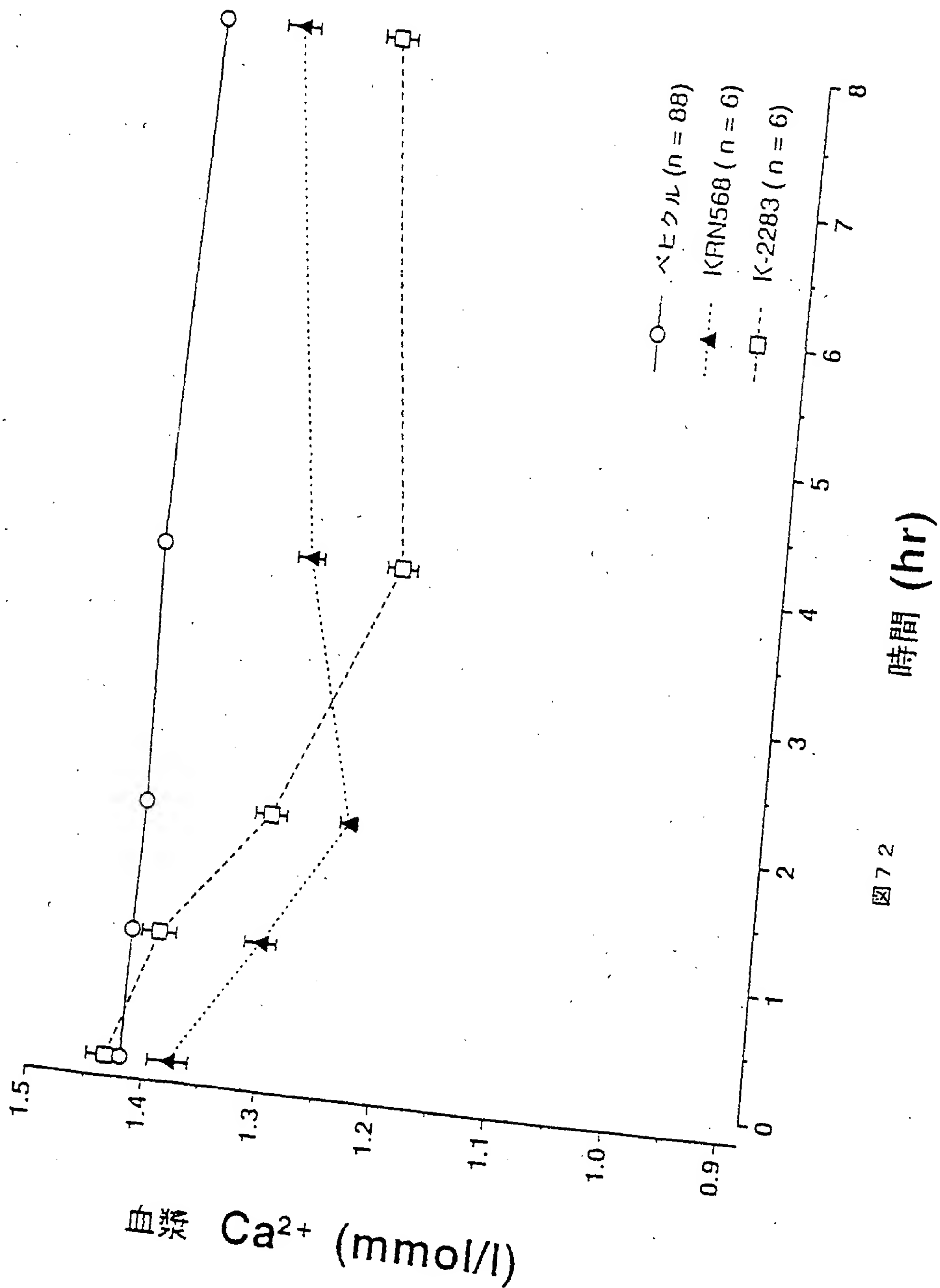


図 72

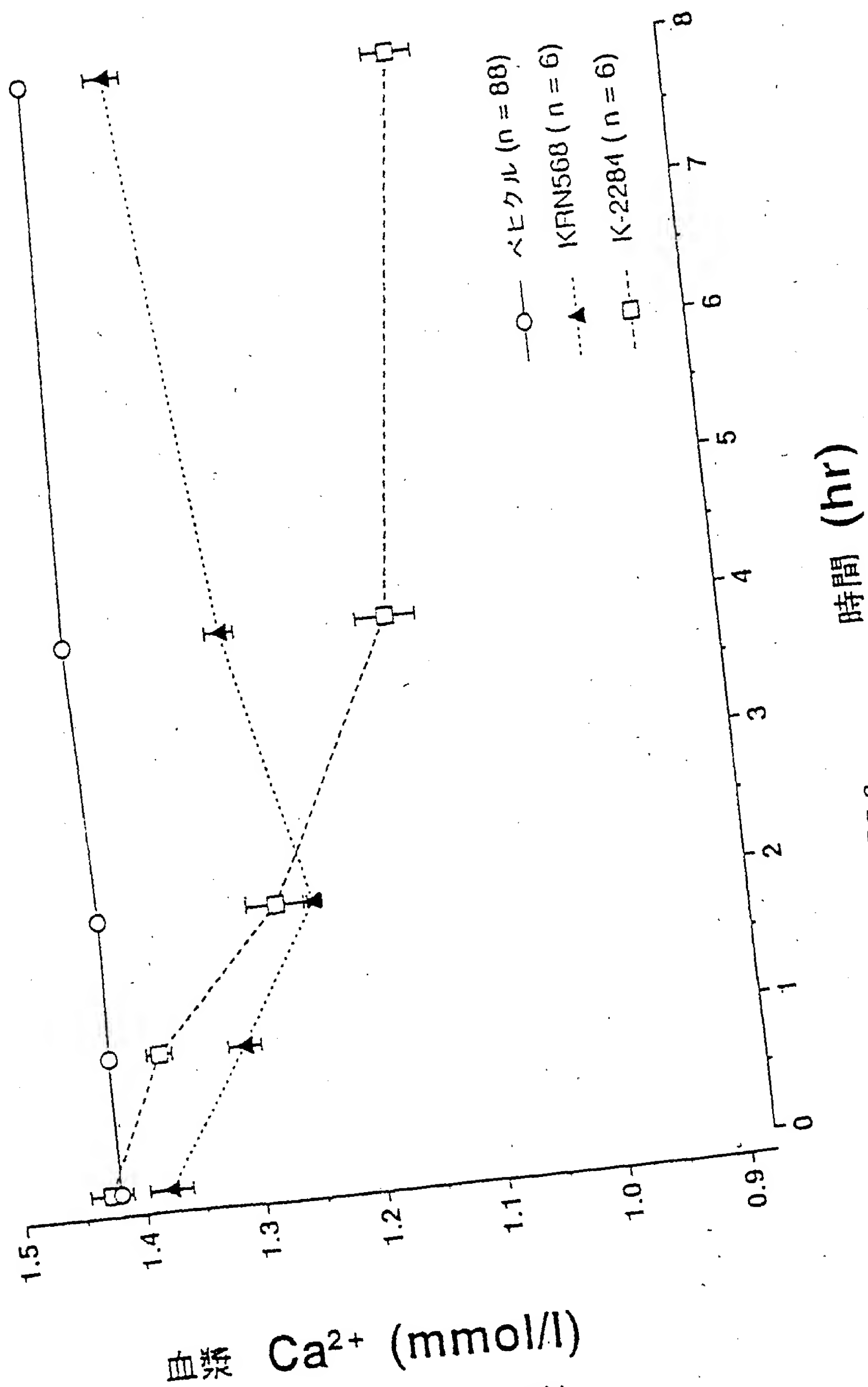


図 73

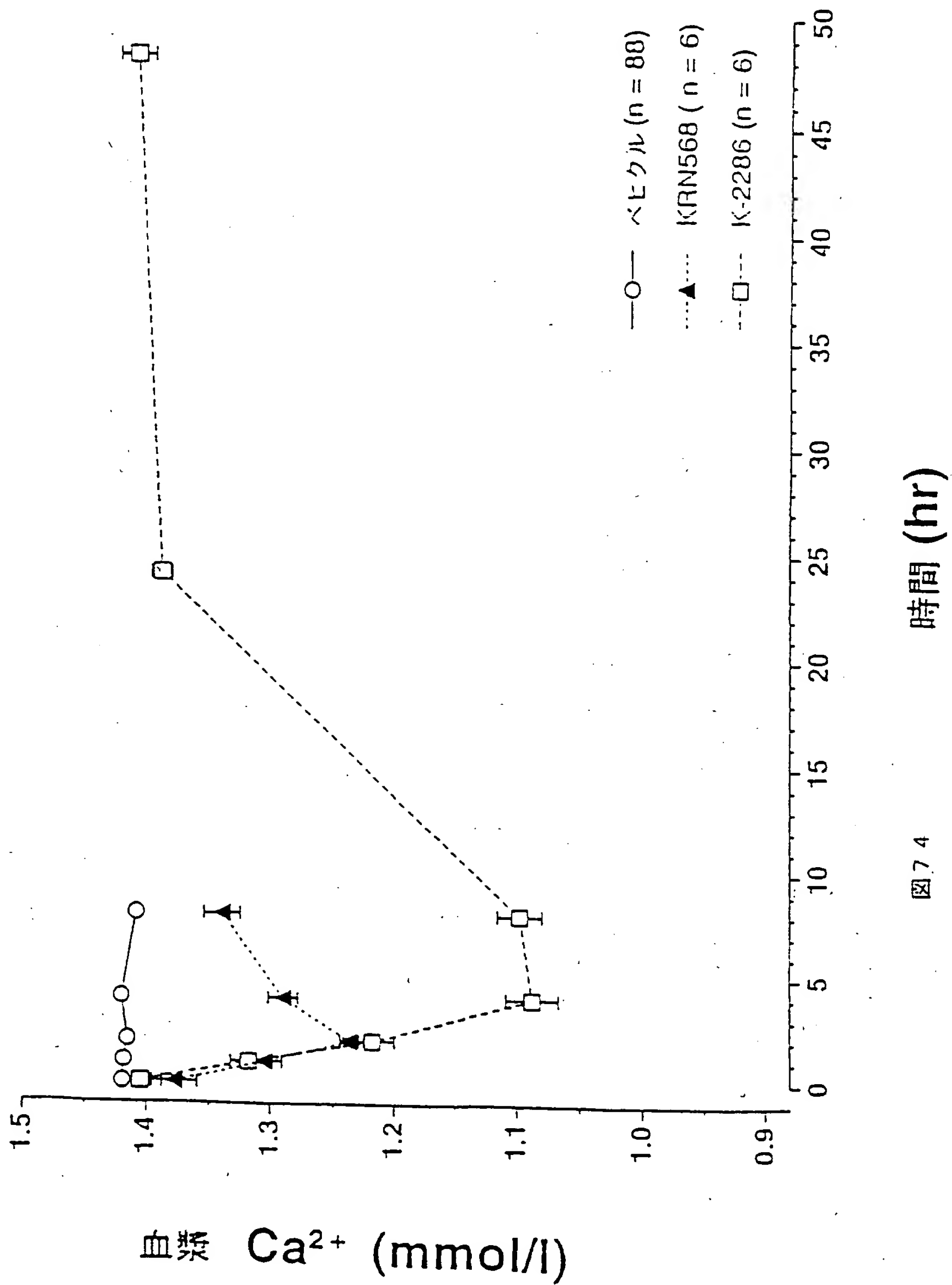


図 7 4

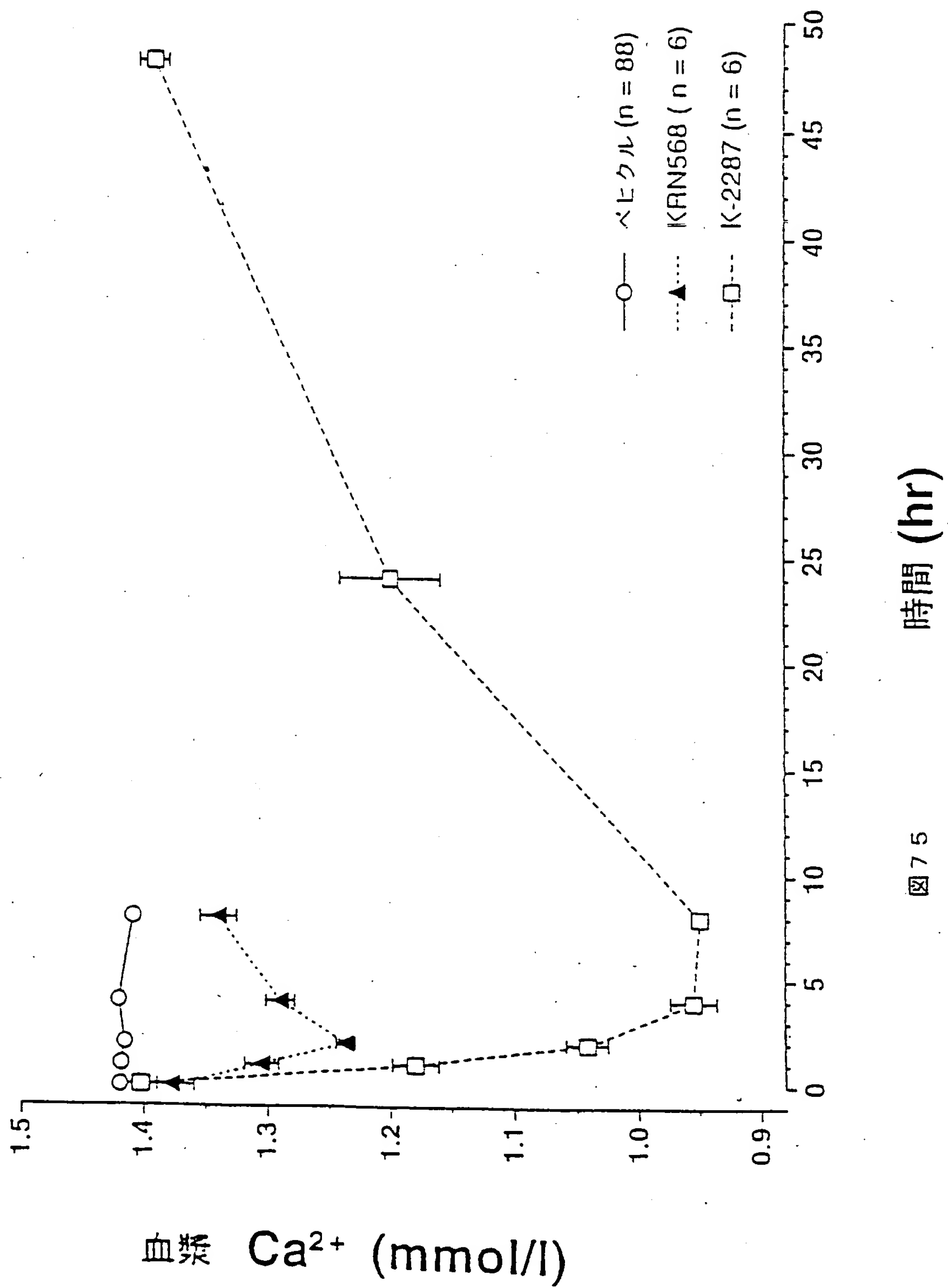


図 75

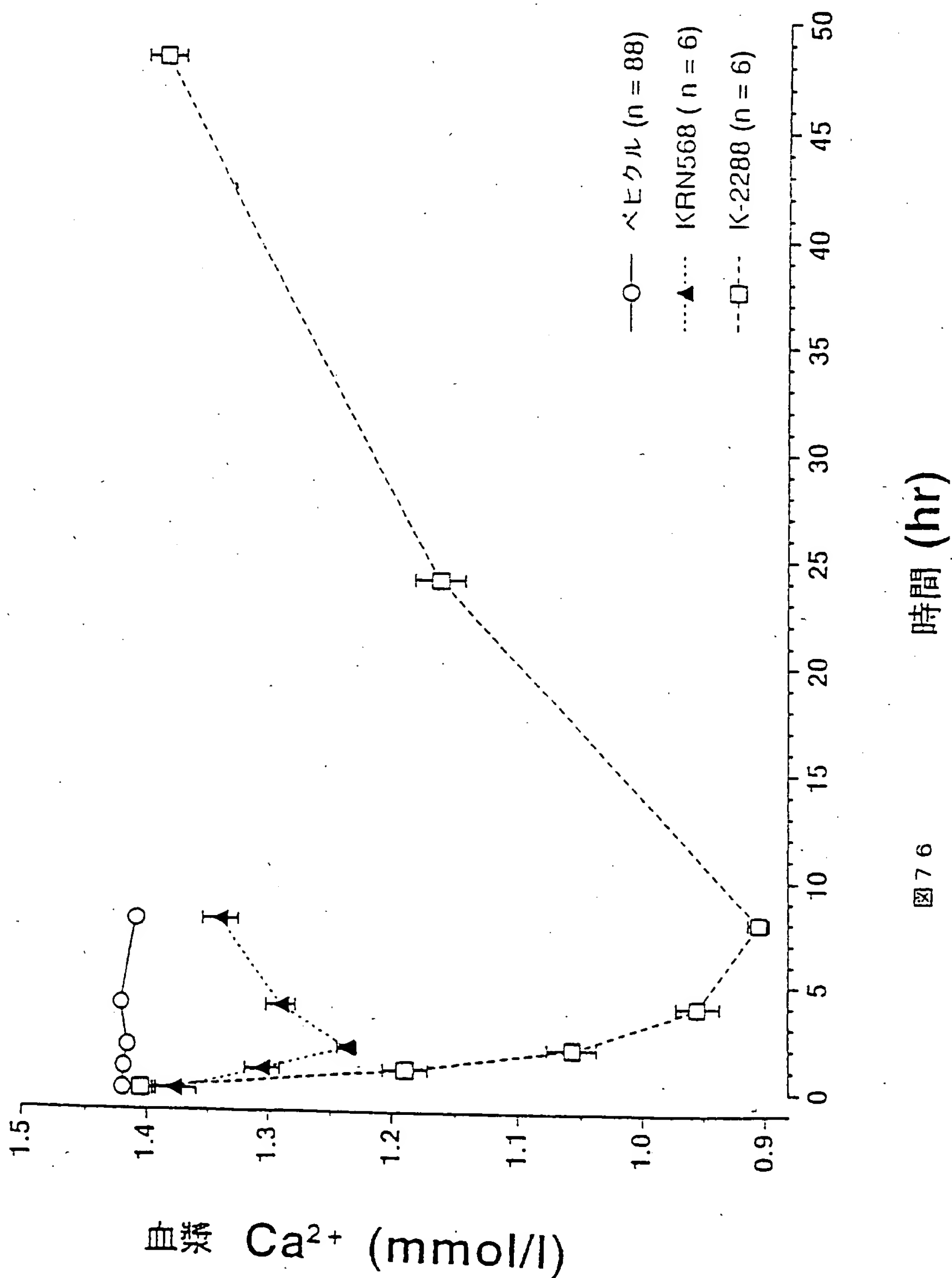


図 76

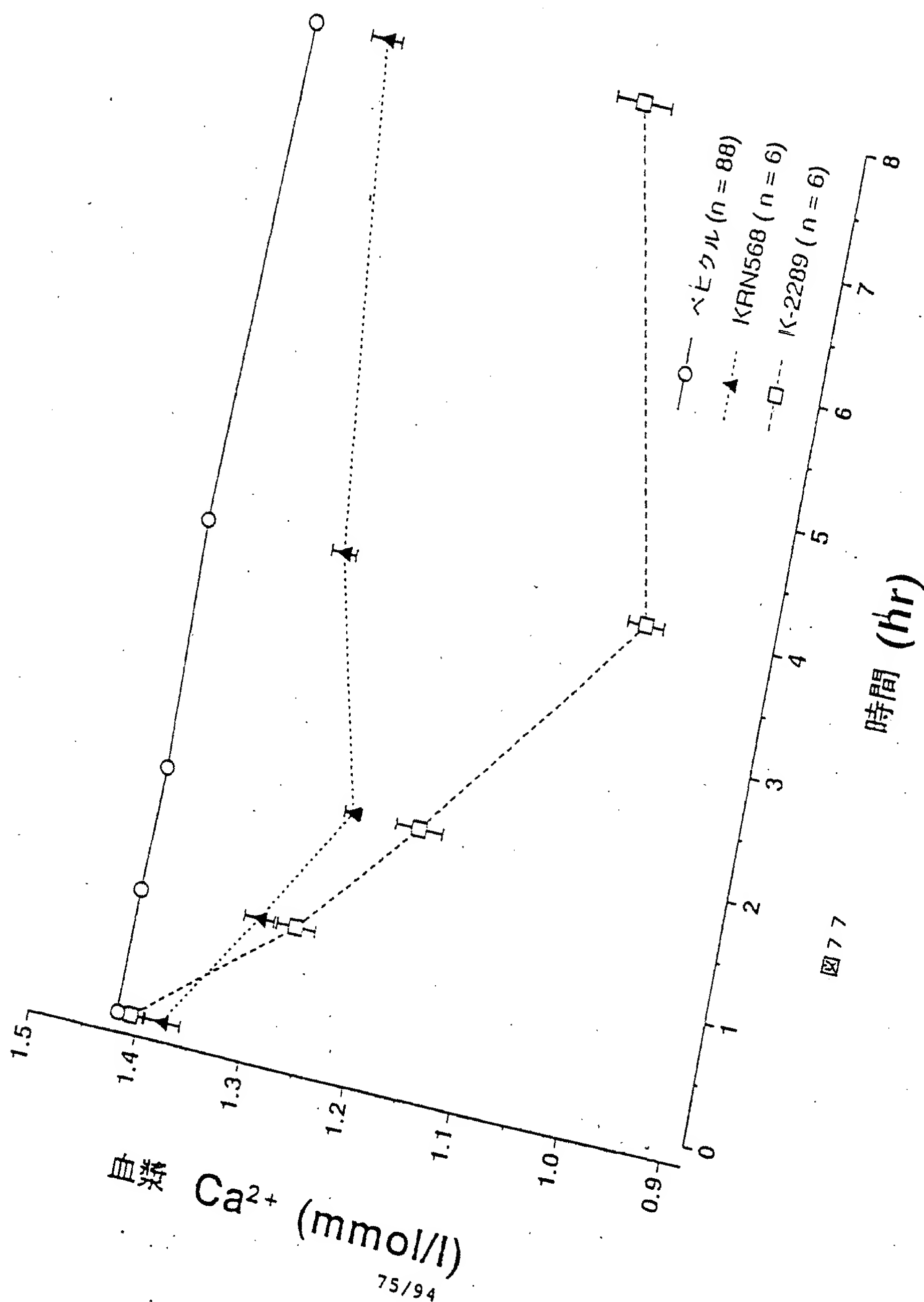


図 77



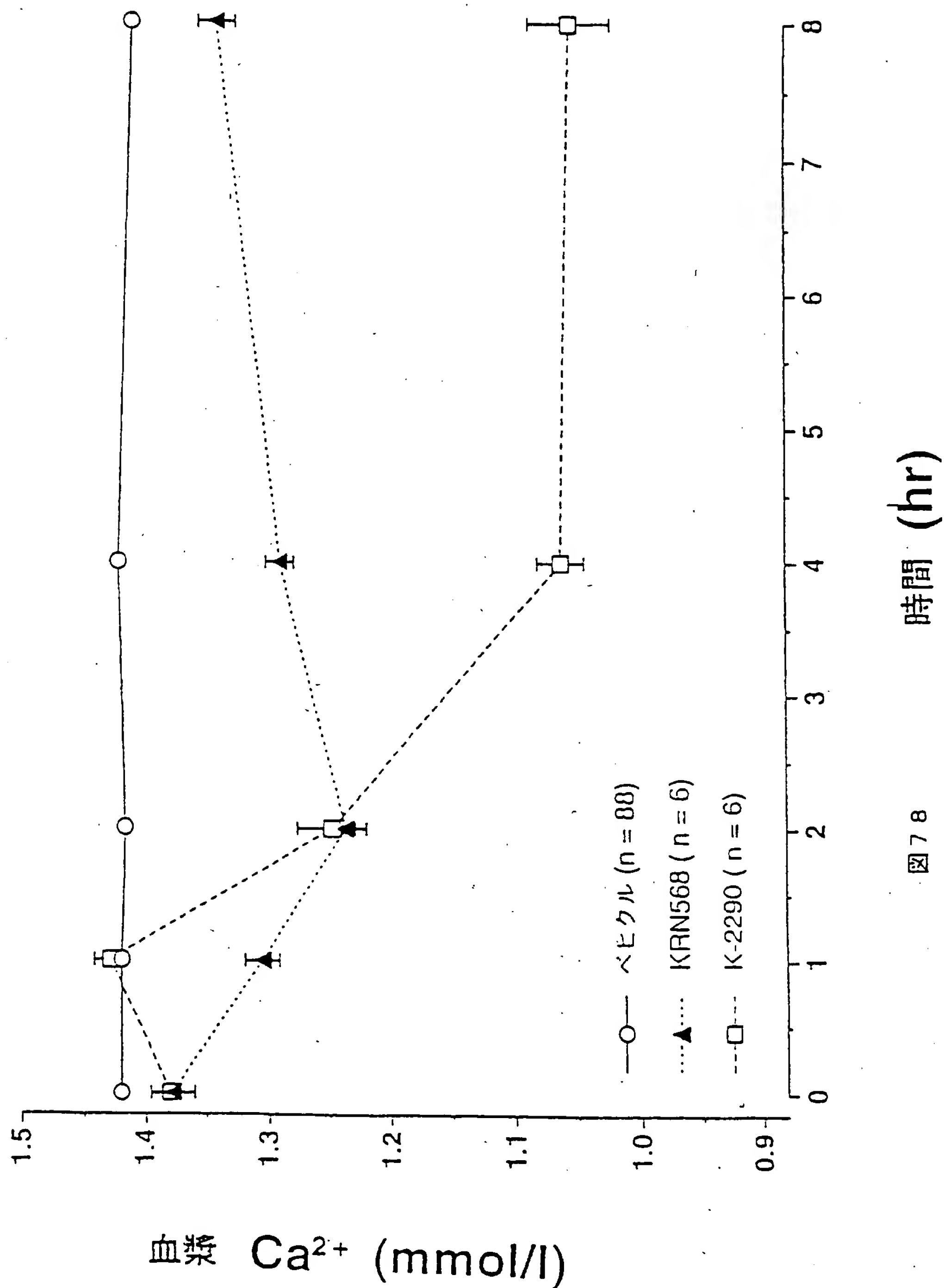
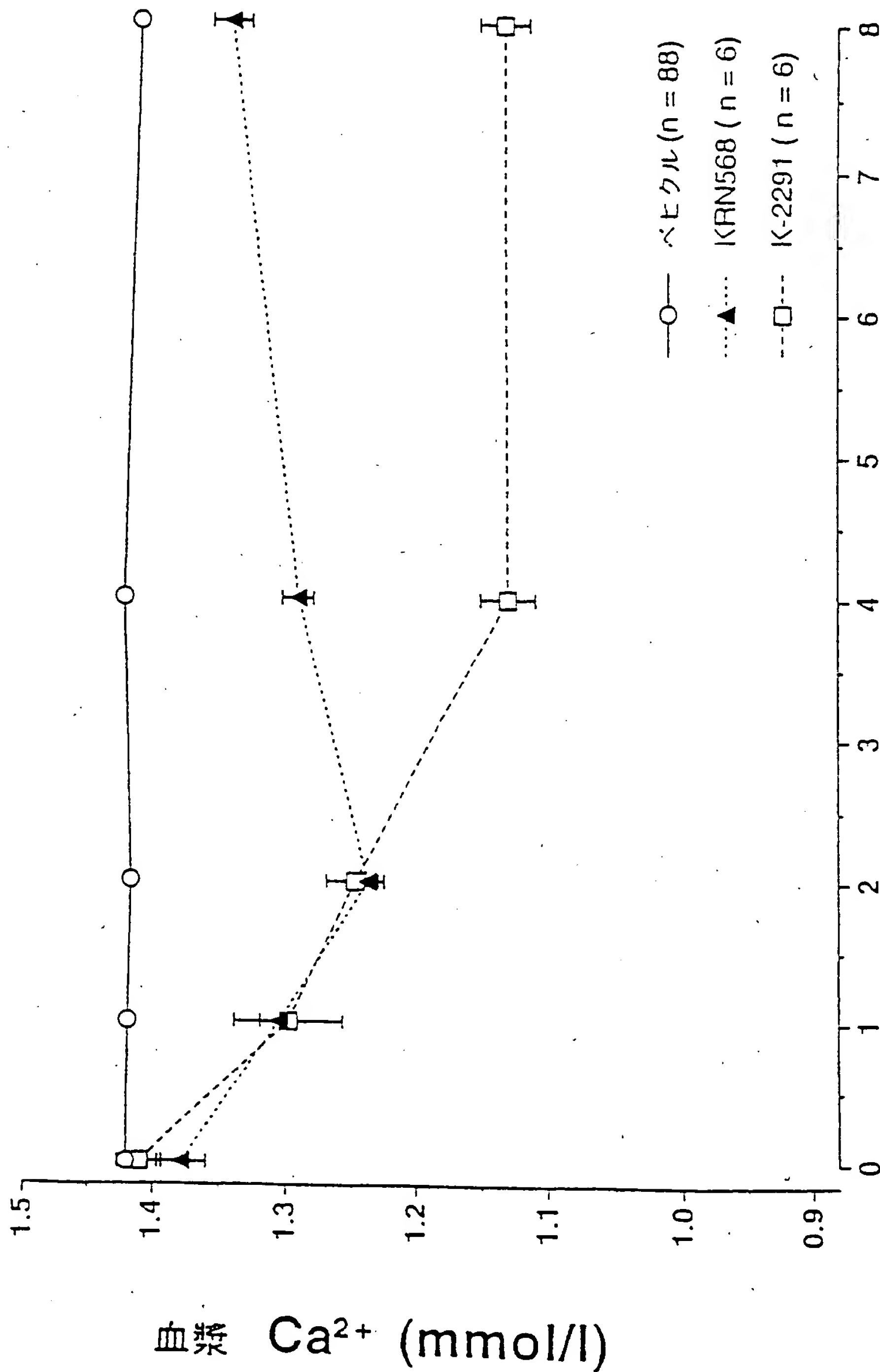


図 78



時間 (hr)

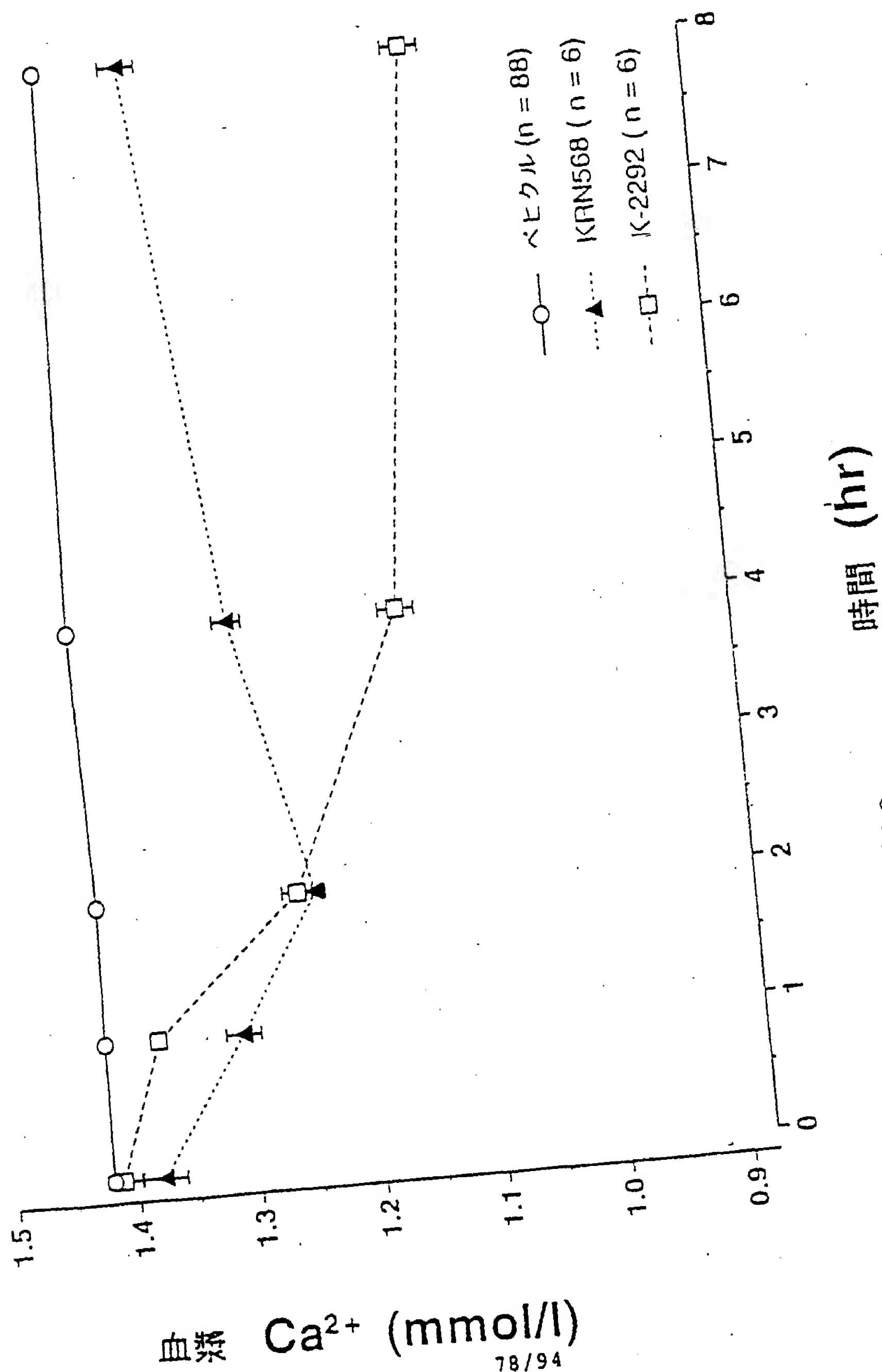


図80

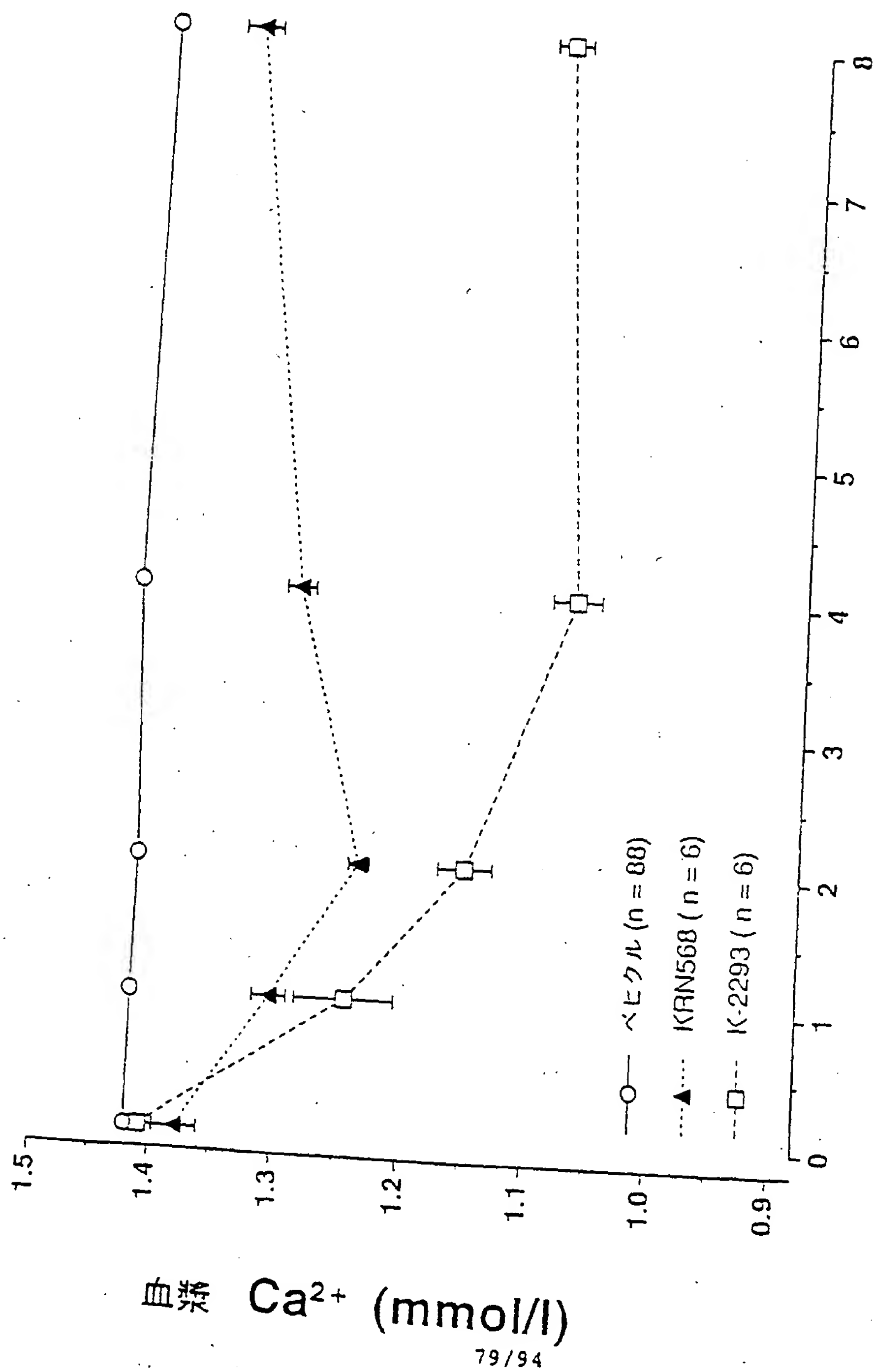


図 81

時間 (hr)

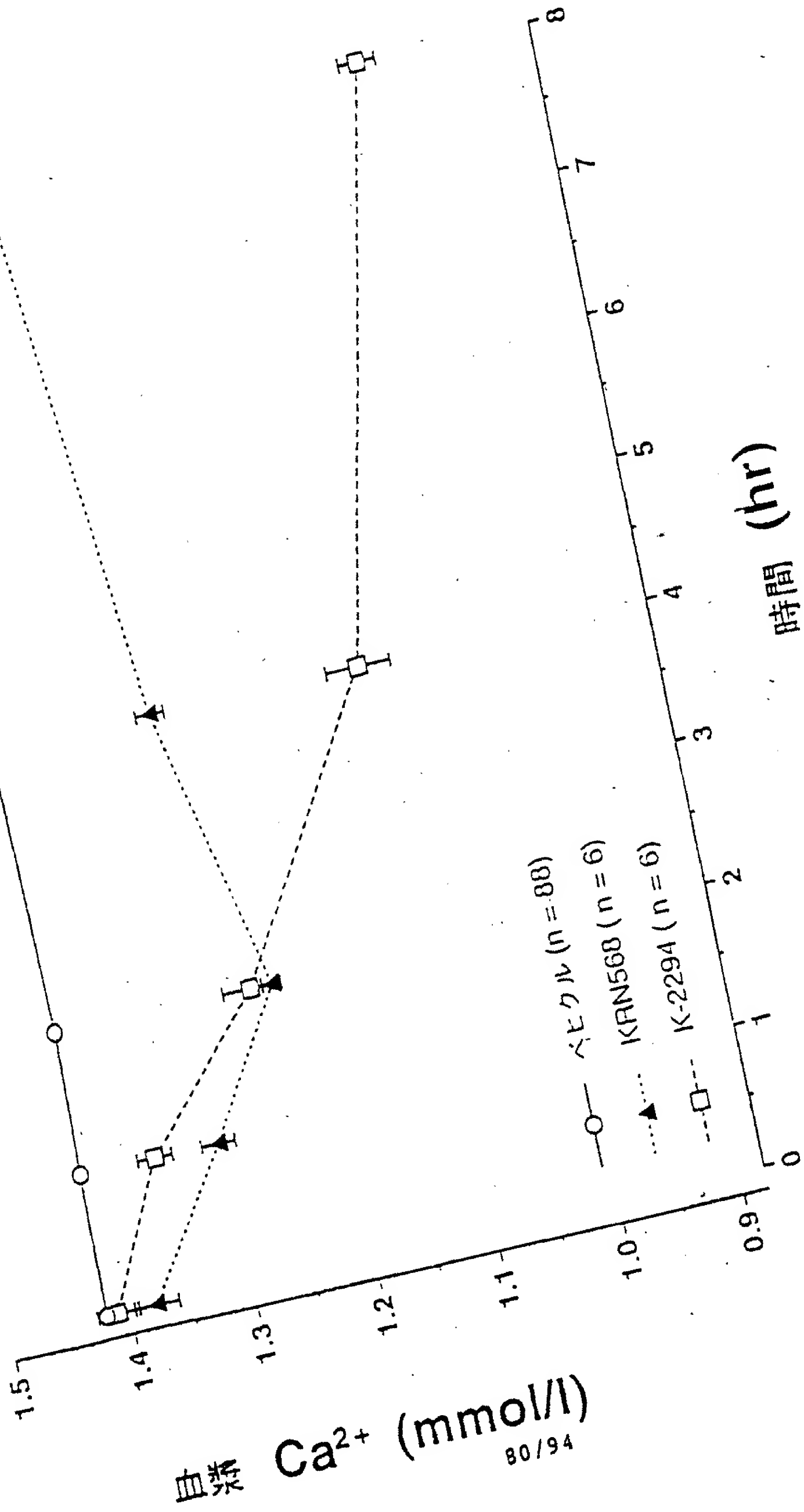


図 8 2

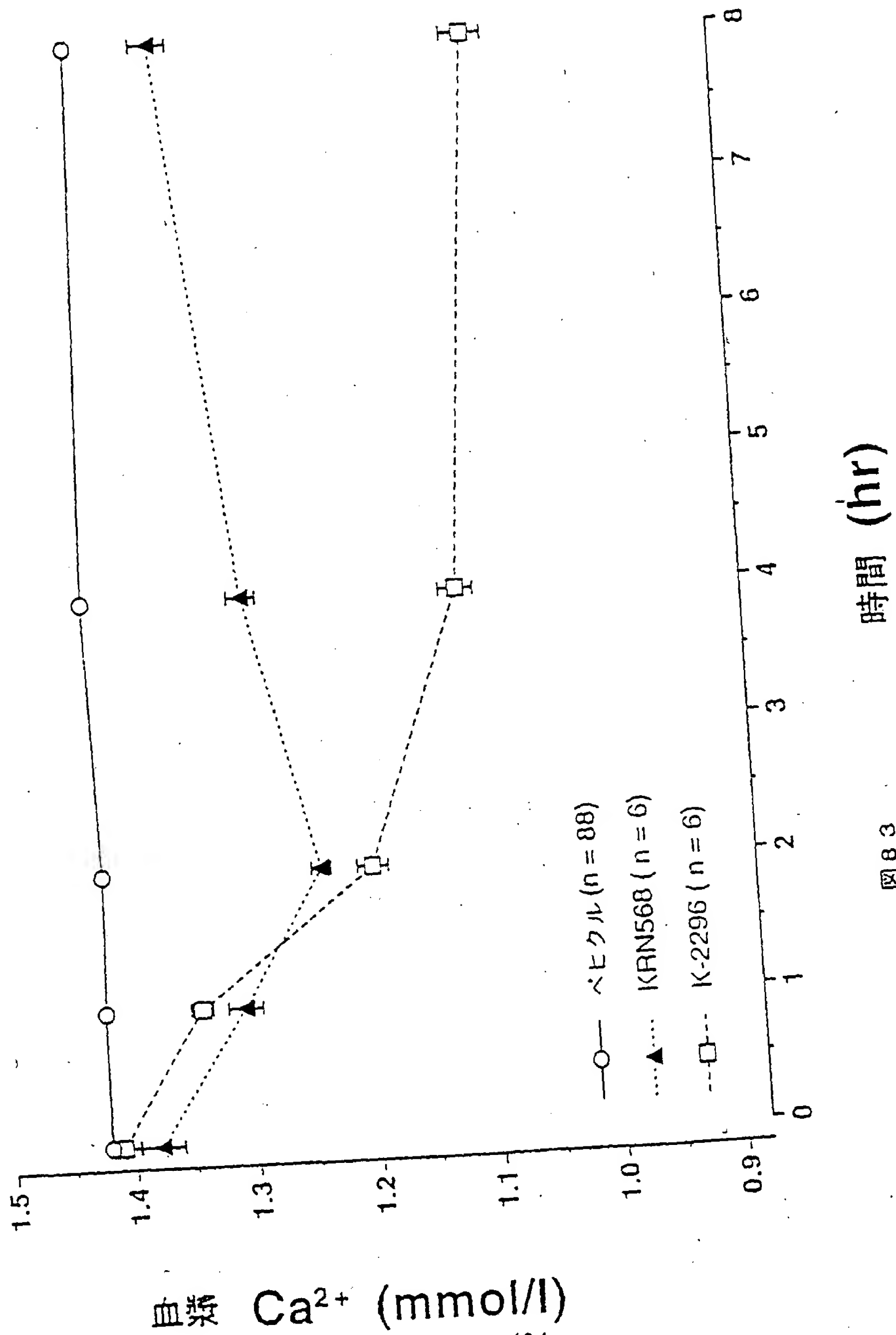


図 8 3

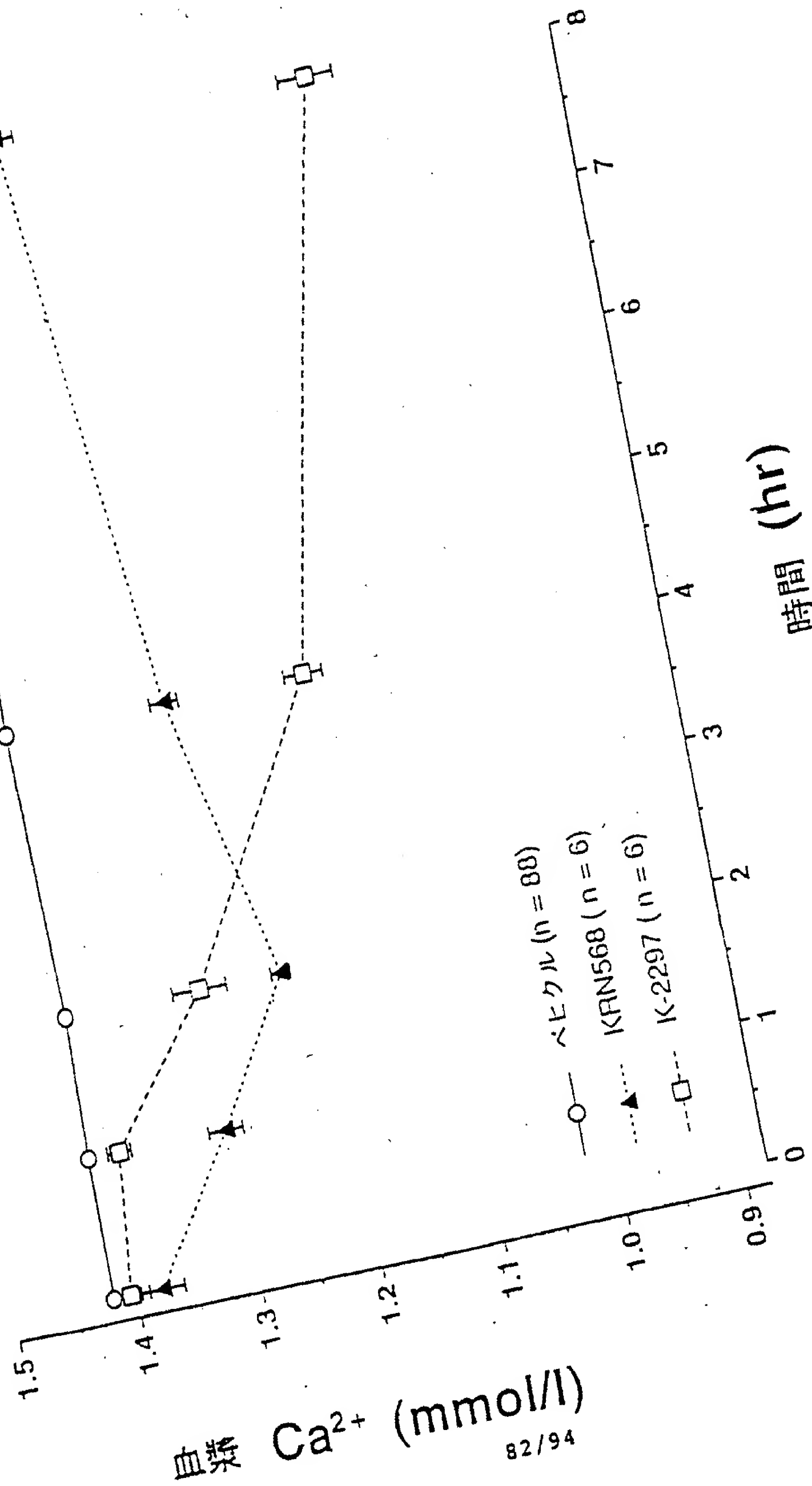


図 8 4

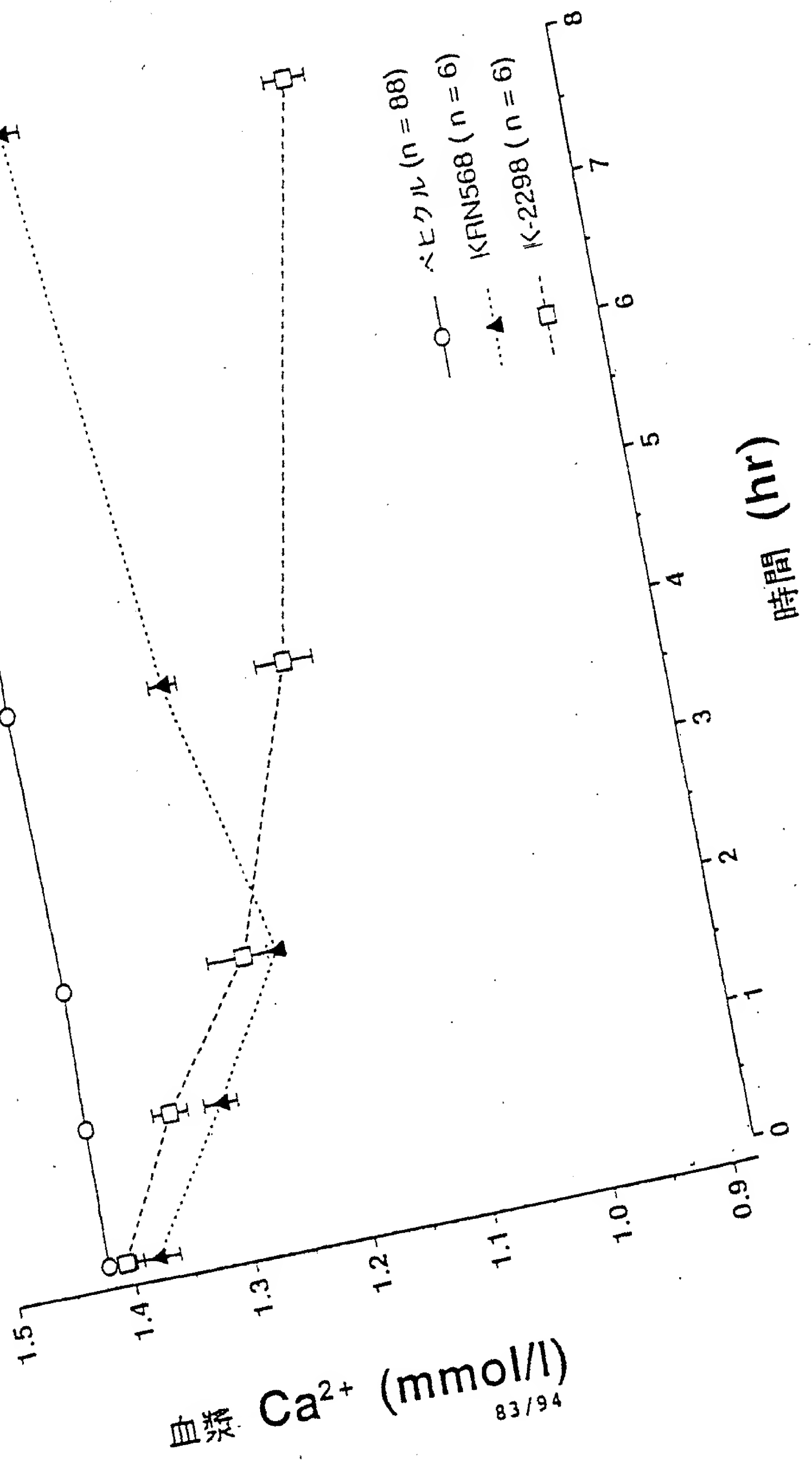


図 85

血漿  $\text{Ca}^{2+}$  (mmol/l)



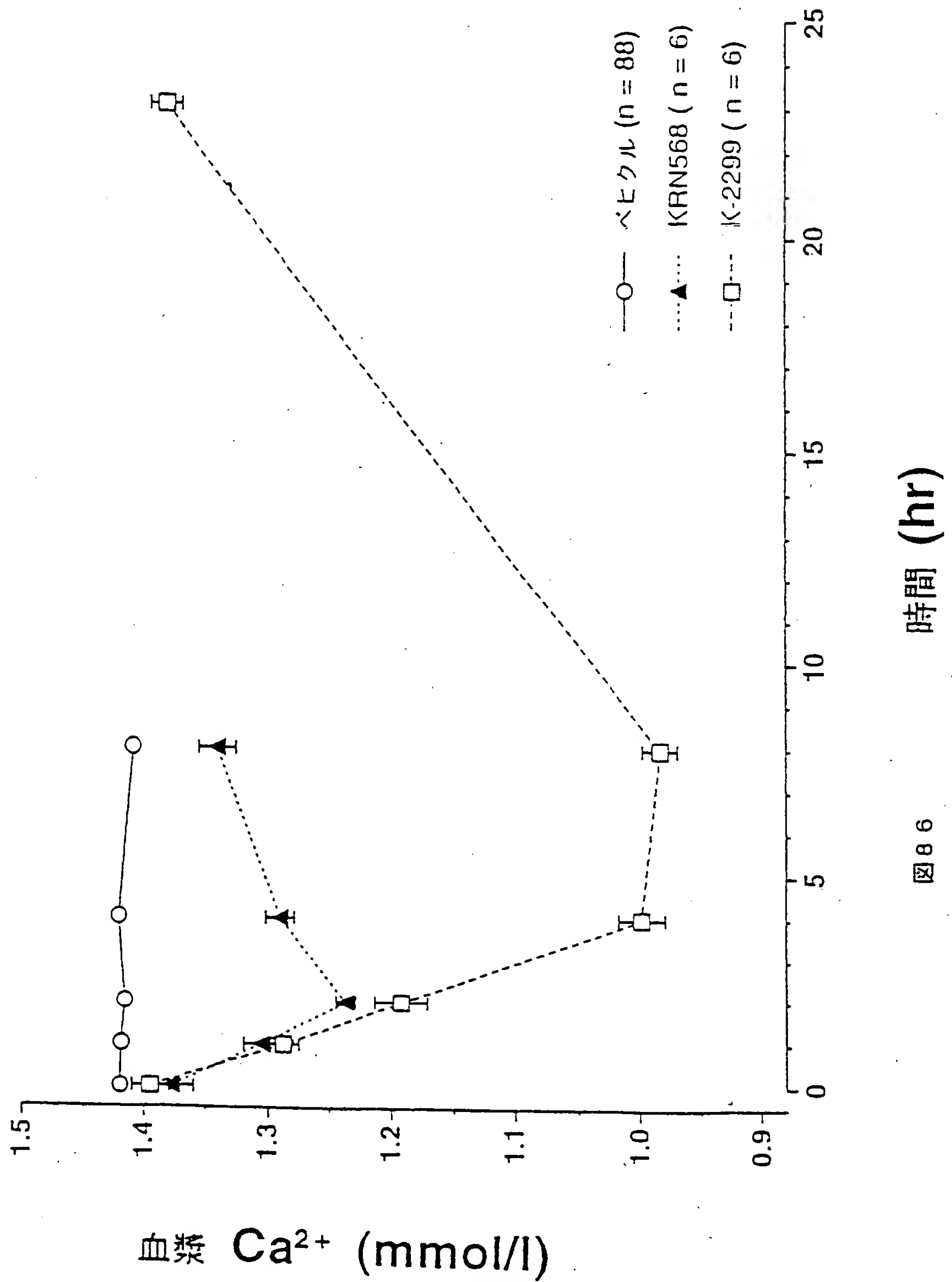


図 86

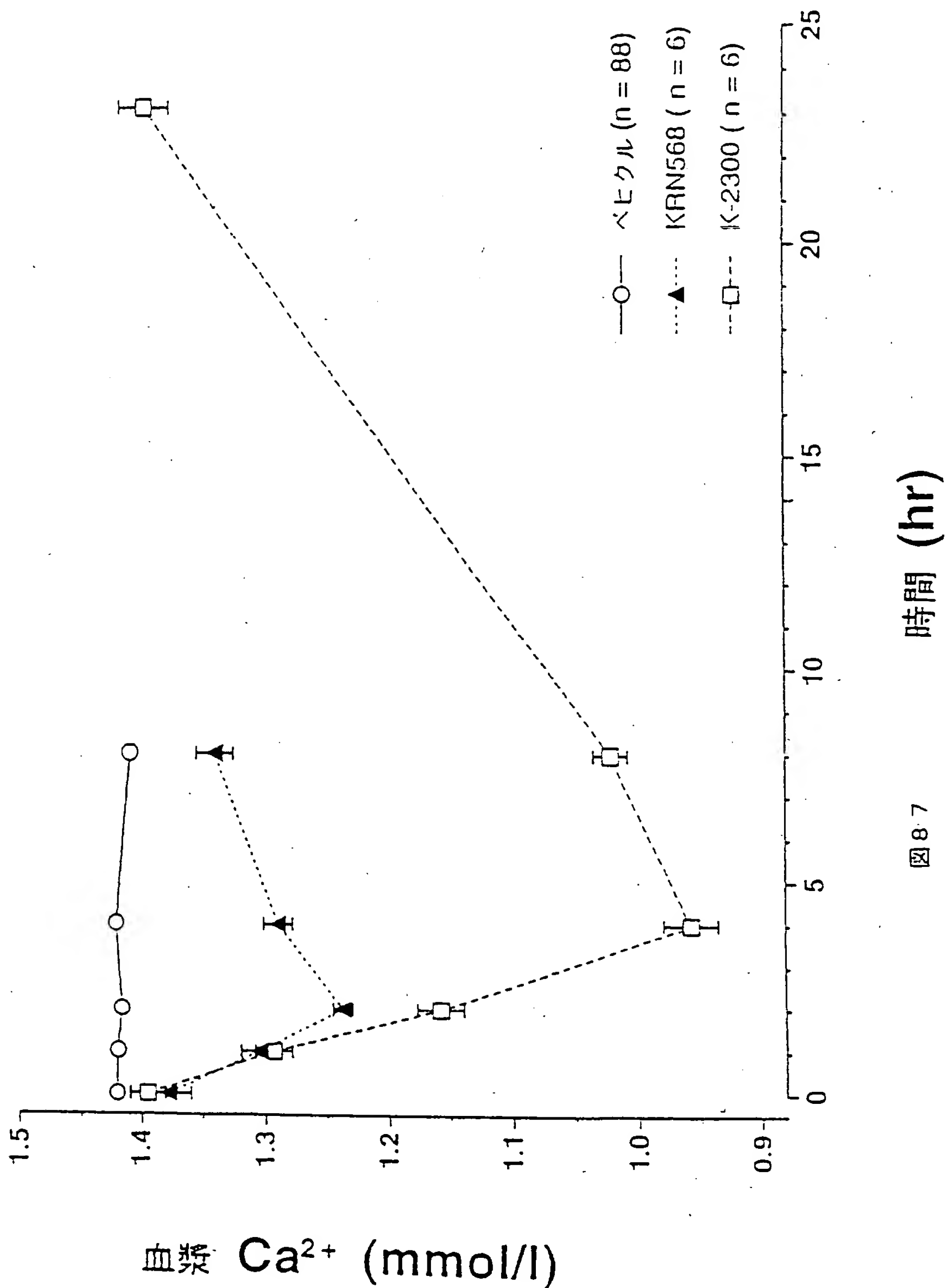


図8-7

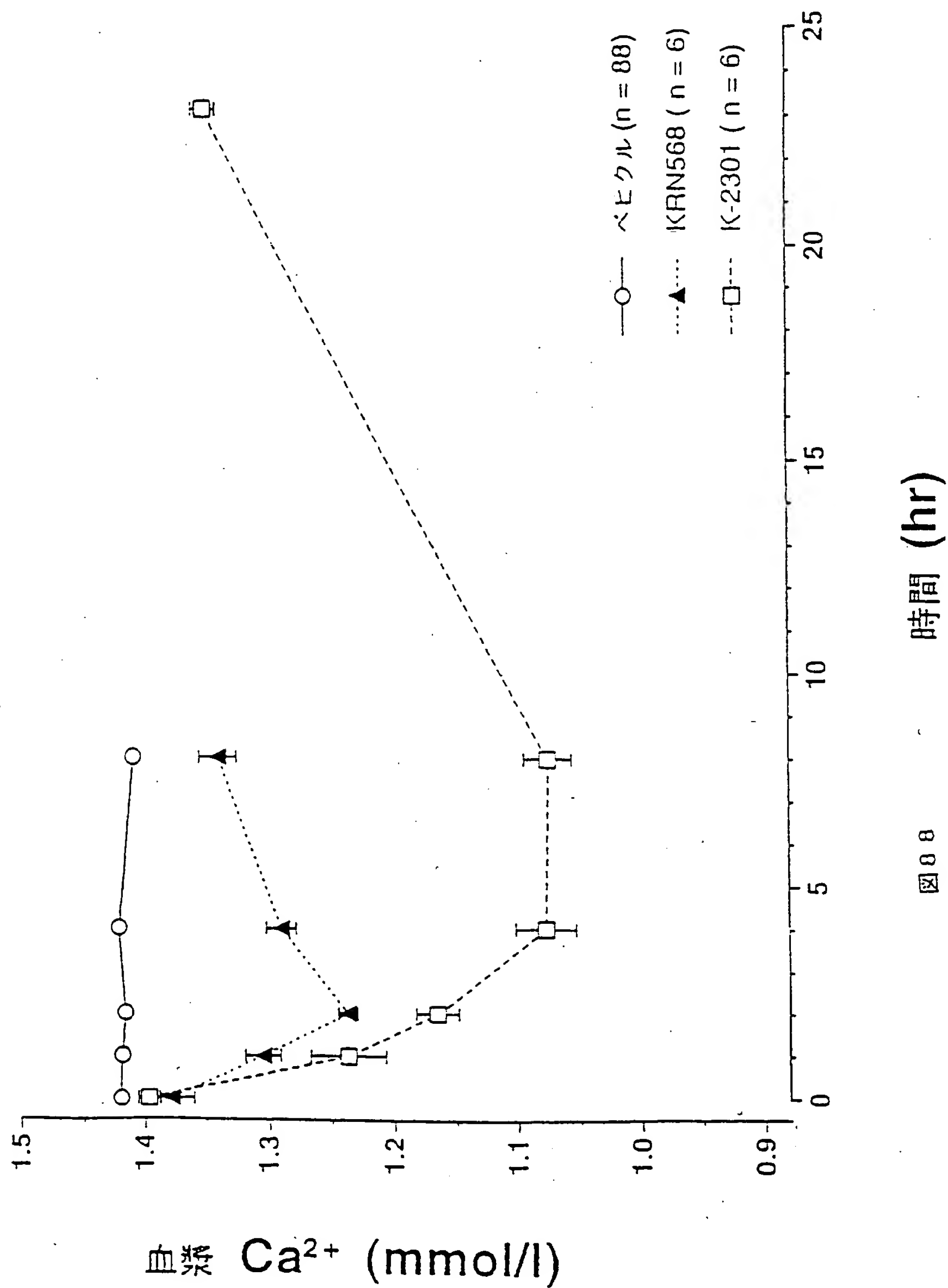


図 8 8

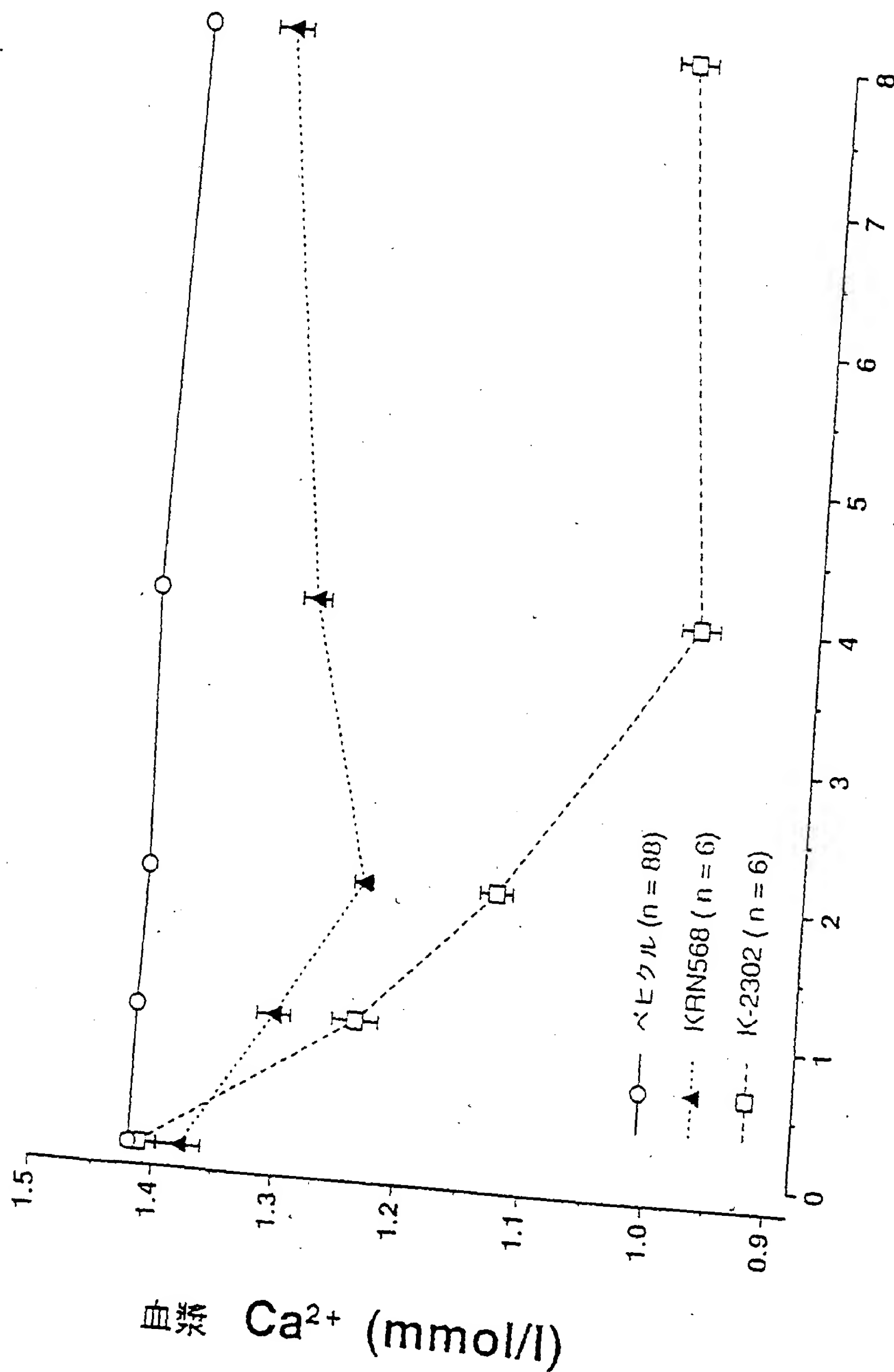


図 89

時間 (hr)

自由  $\text{Ca}^{2+}$  (mmol/l)

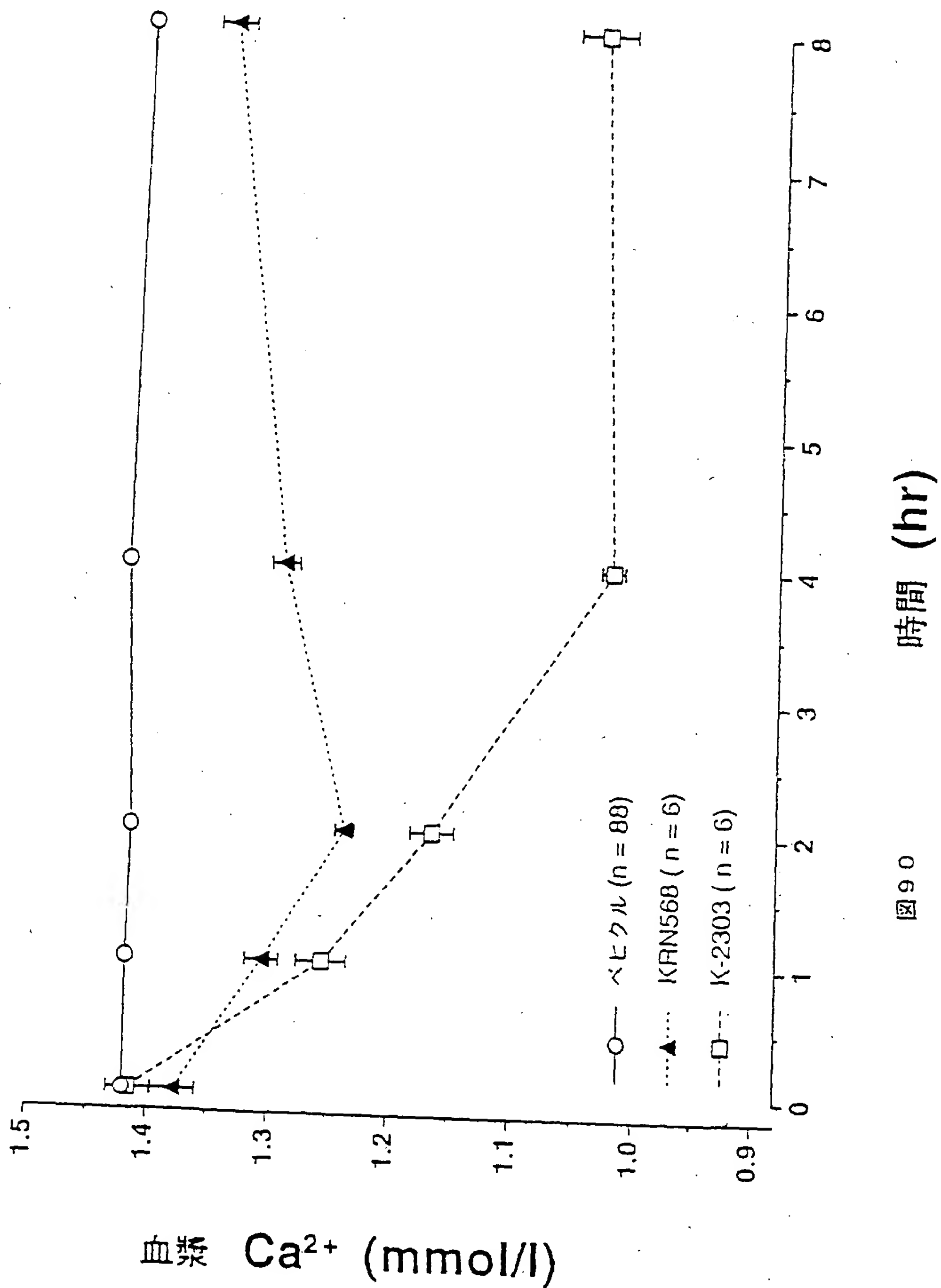


図90

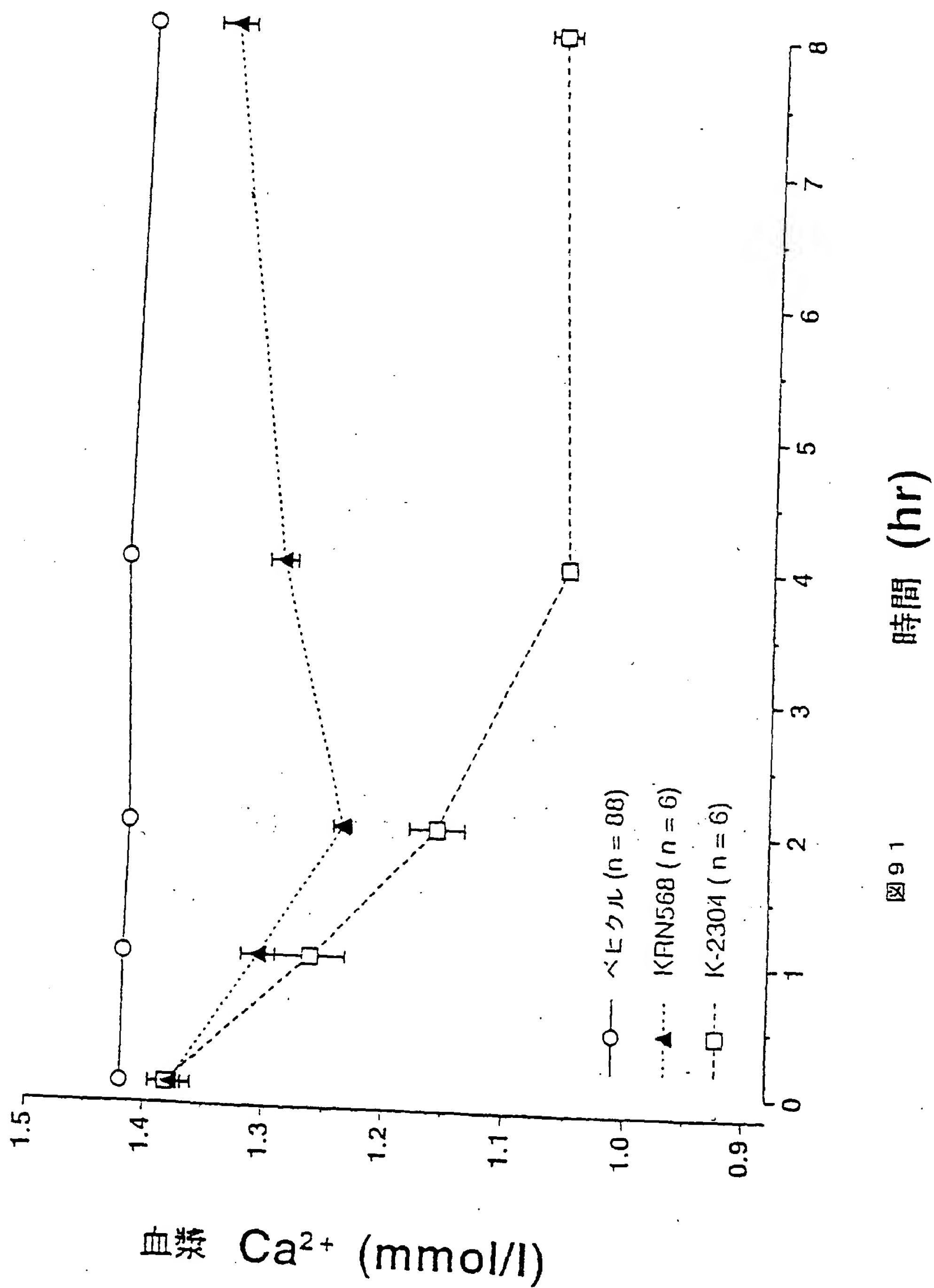


図91

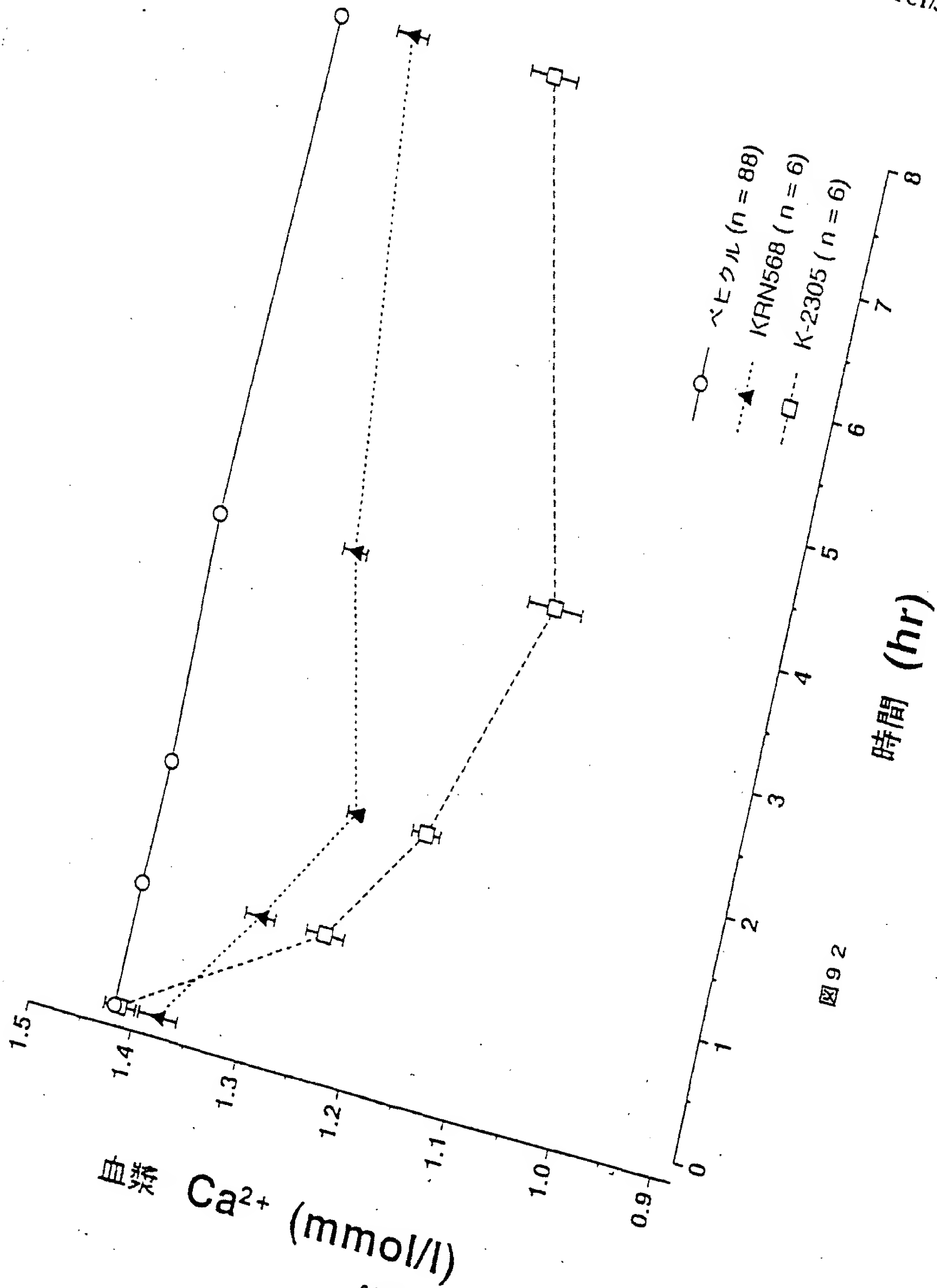


図 9 2

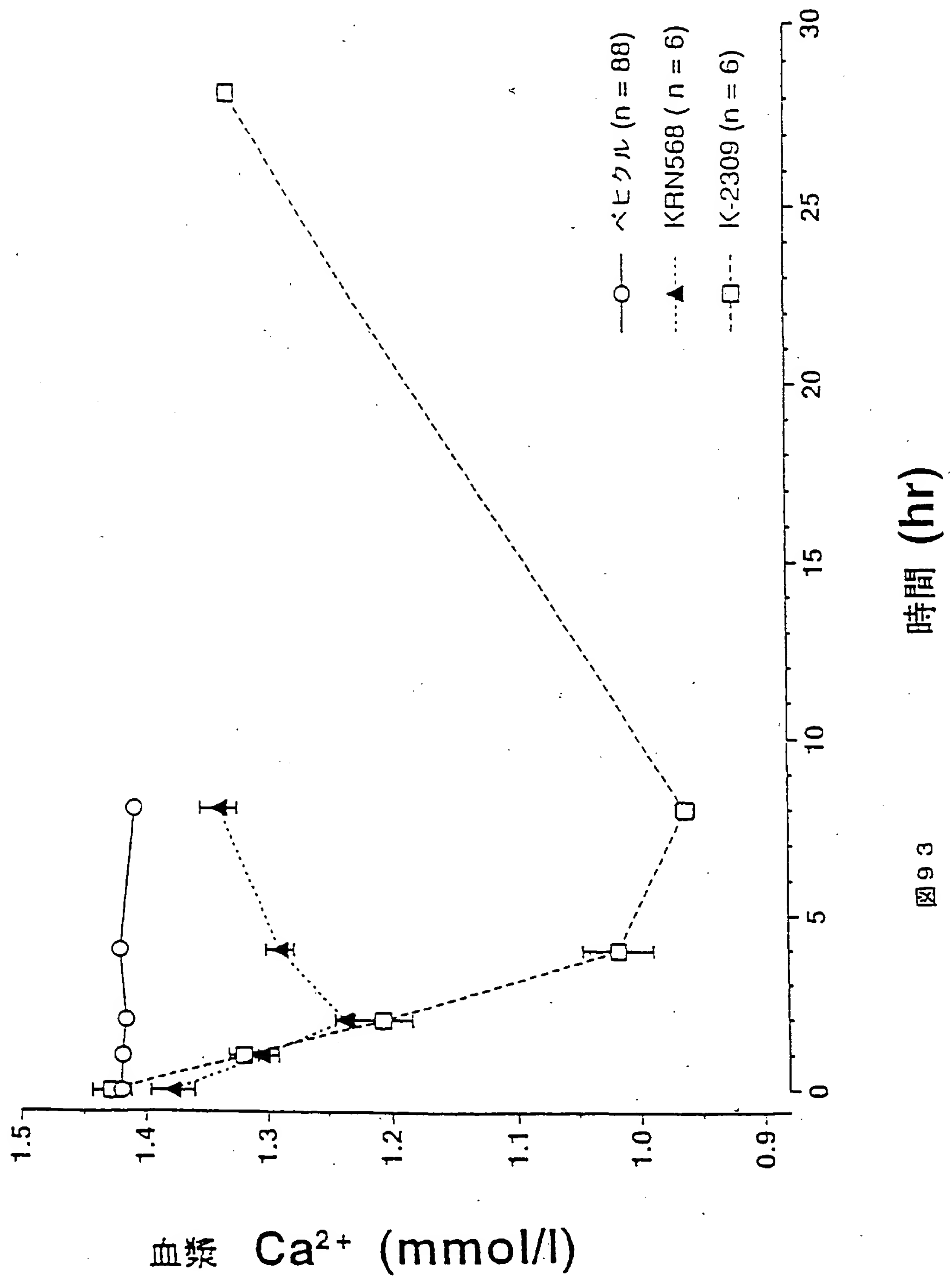


図93



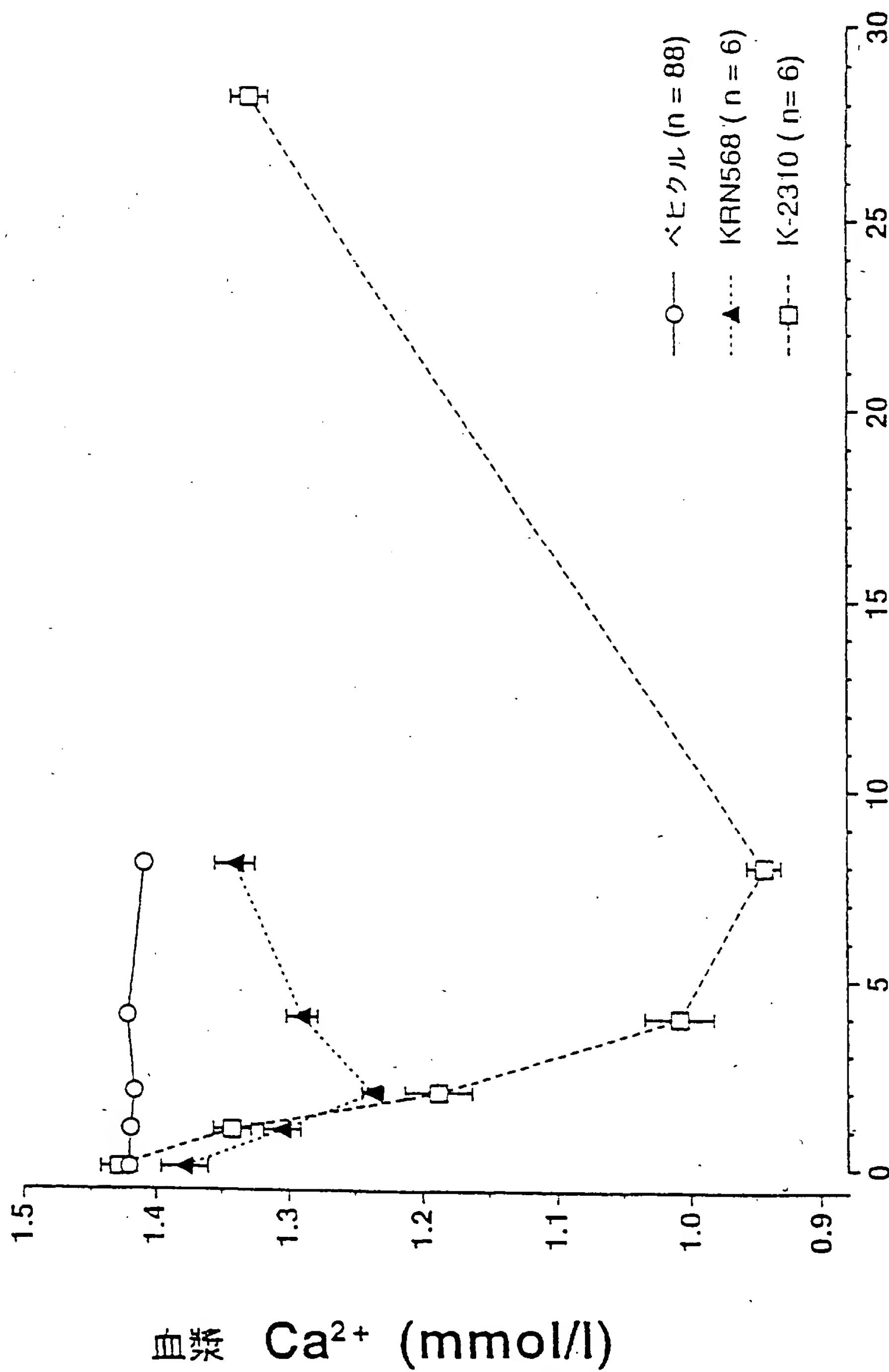


図 9 4

血清PTHの変化 (pg/ml)

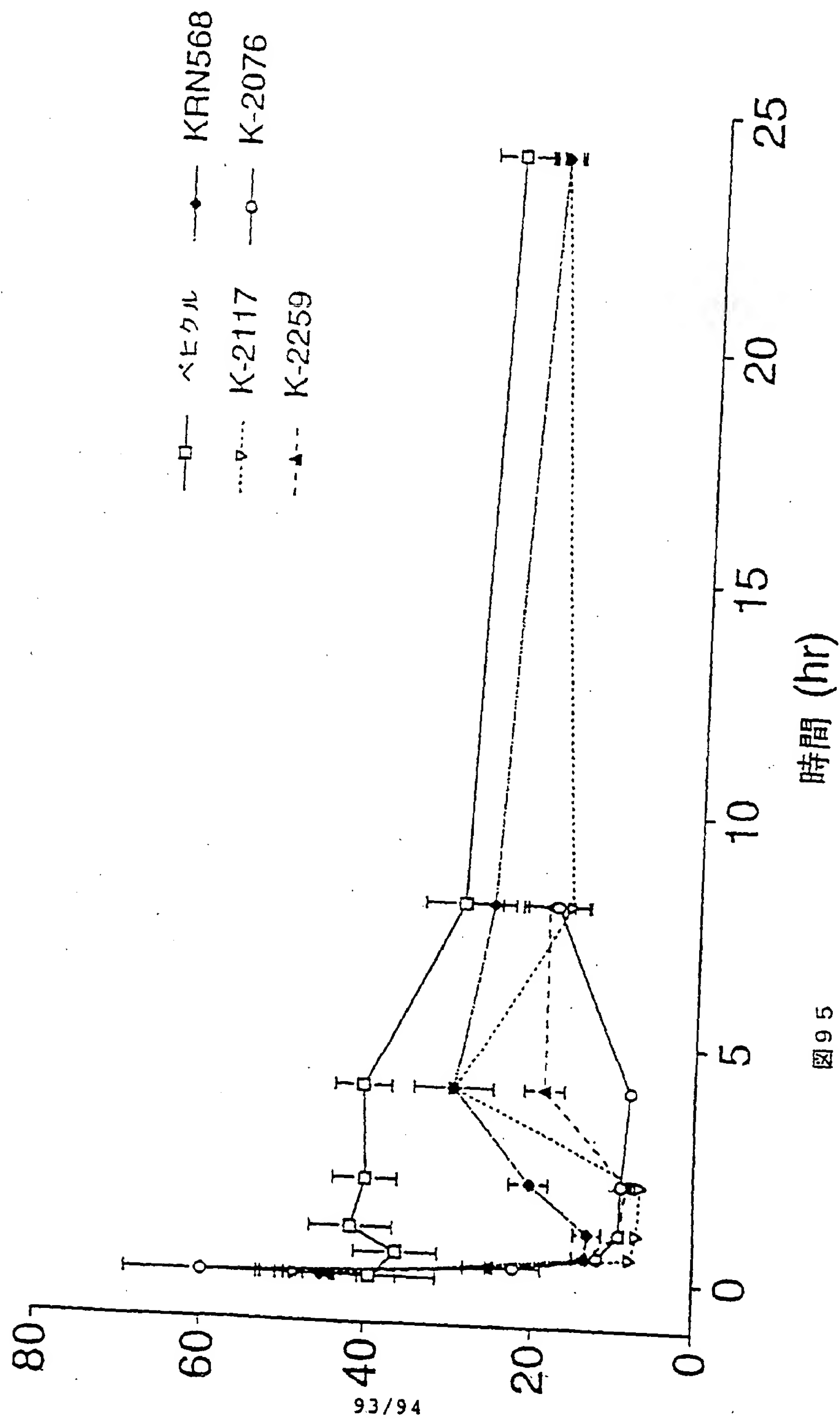


図95

血清PTHの相対的变化 (投与前の%)

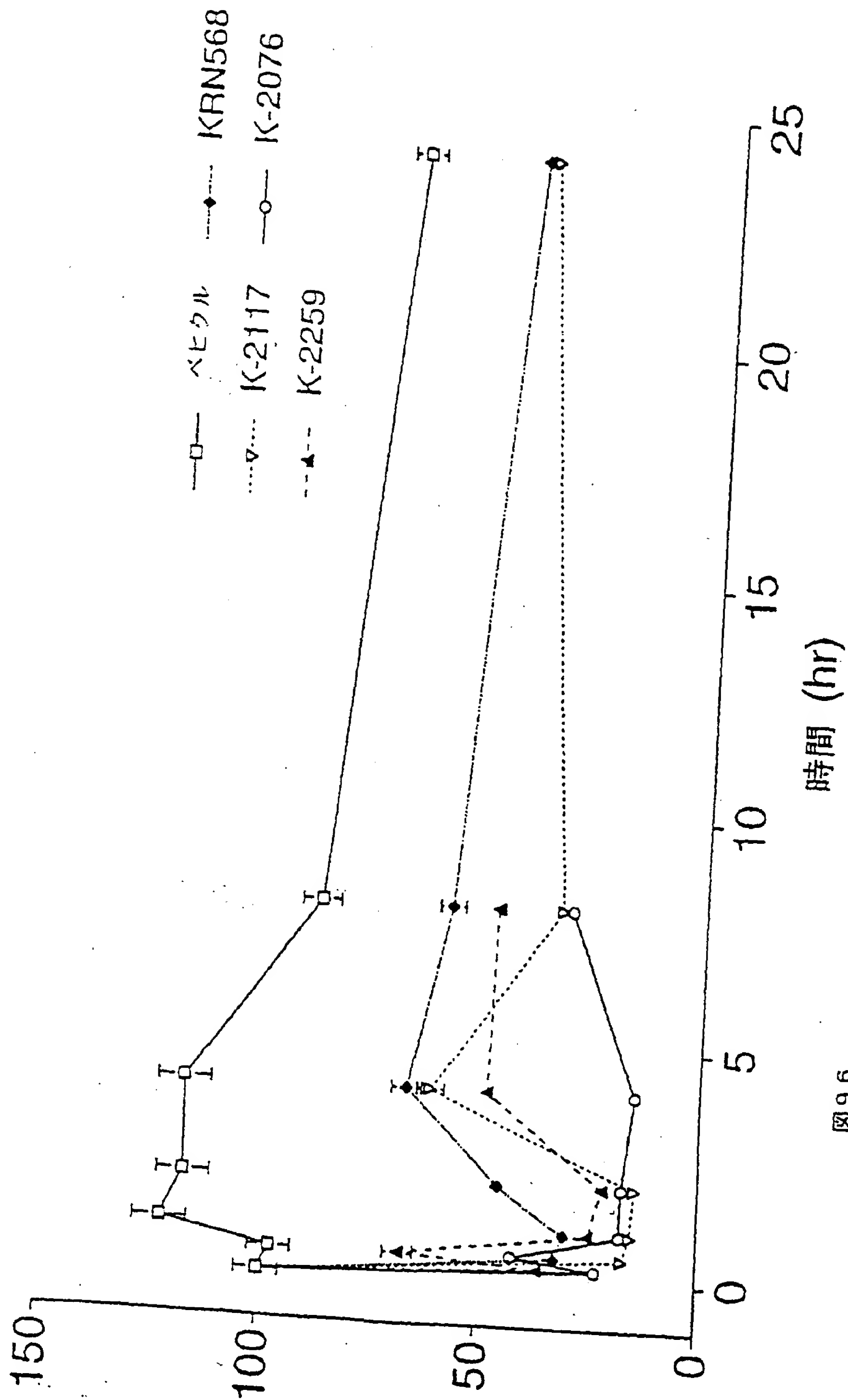


図96

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02358

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07C211/30, C07C211/29, C07C211/27, C07C217/14,  
C07C225/16, C07C237/04, C07C323/23, C07C317/26, C07D209/08,  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07C1/00-409/44, C07D201/00-521/00, A61K6/00-49/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 6-510531, A (NPS Pharmaceuticals Inc.), November 24, 1994 (24. 11. 94) & WO, 93/04373, A1 & AU, 9225889, A & ZA, 9206360, A & CN, 1071333, A & NO, 9400581, A & EP, 657029, A1 & AU, 673500, B	1 - 37 47 - 56
X	WO, 94/18959, A1 (NPS Pharm. Inc.), September 1, 1994 (01. 09. 94) & AU, 937770, A & EP, 637237, A1 & JP, 7506380, A	1 - 37 47 - 56
X	WO, 96/12697, A1 (NPS Pharm. Inc.), May 2, 1996 (02. 05. 96) & AU, 9641957, A & EP, 787122, A1	1 - 37 47 - 56
X	Takano et al. 'A facile route to tetrahydroisoquinoline alkaloids via sulfoxide mediated cyclization', Heterocycles, 35(1)(1977) p. 47-52	1 - 17 19 - 27 29 - 36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 29, 1997 (29. 09. 97)

Date of mailing of the international search report

October 21, 1997 (21. 10. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02358

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Riley et al. 'Synthesis and $\alpha$ -adrenolytic activity of chiral N-aralkyl- $\beta$ -haloethylamines', J. Pharm. Sci., 65(4) (1976) p. 544-547	1 - 17 19 - 27 29 - 36
X	Chem. Abstr., Vol. 63 (1965) (Columbus, OH, USA), abstract No. 2928b, Wellcome Foundation Ltd. 'Quaternary ammonium compounds', GB 982,572	1 - 17 19 - 27 29 - 36
X	Chem. Abstr., Vol. 60 (1964) (Columbus, OH, USA), abstract No. 11246g, Robert P. Halliday et al. 'Evaluation of certain hypotensive agents. V. Substituted polymethylene diamines', J. Pharm. Sci., 53(1) (1964) p. 19-23	1 - 17 19 - 27 29 - 36
X	Chem. Abstr., Vol. 60 (1964) (Columbus, OH, USA), abstract No. 1692c, Jerry E. Robertson et al. 'Hypotensives. VI. Disubstituted alkylenediamines and related compounds', J. Med. Chem., 6(6) (1963) p. 805-807	1 - 17 19 - 27 29 - 36
X	Chem. Abstr., Vol. 60 (1964) (Columbus, OH, USA), abstract No. 4920f, L. Schusteritz et al. 'Structure and action of piperazine and ethylenediamine derivatives', Arzneimittelforsch., 9 (1959), p. 628-633	1 - 17 19 - 27 29 - 36
X	Chem. Abstr., Vol. 53 (1959) (Columbus, OH, USA), abstract No. 12303e, Joseph L. Szabo et al. 'Heterocyclic diamines and salts', US2,876,236	1 - 17 19 - 26 29 - 36
X	Chem. Abstr., Vol. 53 (1959) (Columbus, OH, USA), abstract No. 9251b, Joseph L. Szabo et al. 'Aliphatic diamines and their salts', US2,868,833	1 - 17 19 - 27 29 - 36
X	Chem. Abstr., Vol. 53 (1959) (Columbus, OH, USA), abstract No. 8788d, Roy S. Hauslick et al. 'Diaralkylenediamine', US2,770,653	1 - 17 19 - 27 29 - 36
X	Chem. Abstr., Vol. 51 (1957) (Columbus, OH, USA), abstract No. 7428i, Lee C. Cheney 'Purification of streptomycin', US2,767,168	1 - 17 19 - 27 29 - 36

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02358

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 38 - 46  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
They pertain to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/02358

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D209/12, C07D209/14, C07D307/91, C07D263/58, C07D311/30,  
C07D215/36, C07D277/70, C07D281/10, A61K31/40, A61K31/42,  
A61K31/35, A61K31/34, A61K31/47

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 97/02358

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
IPC Cl. \* C07C211/30, C07C211/29, C07C211/27, C07C217/14, C07C225/16, C07C237/04, C07C323/23, C07C317/26  
C07D209/08, C07D209/12, C07D209/14, C07D307/91, C07D263/58, C07D311/30, C07D215/36, C07D277/70,  
C07D281/10, A61K31/40, A61K31/42, A61K31/35, A61K31/34, A61K31/47

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

C07C1/00-409/44, C07D201/00-521/00, A61K6/00-49/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P, 6-510531, A (エビ-エヌ・フー・マツ・イノ・コ・レ・イ・テ・ド), 24. 11月, 1994 (24, 11, 94) & WO, 93/04373, A1 & AU, 9225889, A & ZA, 9206360, A & CN, 107 1333, A & NO, 9400581, A & EP, 657029, A1 & AU, 673500, B	1-37 47-56

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.09.97

国際調査報告の発送日

21.10.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元浩

4H

8828

電話番号 03-3581-1101 内線 3445



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 94/18959, A1 (NPS Pharm. Inc.), 1. 9月. 1994 (01. 09. 94) & AU, 937770, A & EP, 637237, A1 & JP, 7506380, A	1-37 47-56
X	WO, 96/12697, A1 (NPS Pharm. Inc.), 2. 5月. 1996 (02. 05. 96) & AU, 9641957, A & EP, 787122, A1	1-37 47-56
X	Takano et al. 'A facile route to tetrahydroisoquinoline alkaloids via sulfoxide mediated cyclization', Heterocycles, 35(1) (1977) p. 47-52	1-17 19-27 29-36
X	Riley et al. 'Synthesis and $\alpha$ -adrenolytic activity of chiral N-alkyl- $\beta$ -haloethylamines', J. Pharm. Sci., 65(4) (1976) p. 544-547	1-17 19-27 29-36
X	Chem. Abstr., vol. 63 (1965) (Columbus, OH, USA), abstract No. 2928b, Wellcome Foundation Ltd. 'Quaternary ammonium compounds', GB 982,572	1-17 19-27 29-36
X	Chem. Abstr., vol. 60 (1964) (Columbus, OH, USA), abstract No. 11246g, Robert P. Halliday et al. 'Evaluation of certain hypotensive agents. V. Substituted polymethylene diamines', J. Pharm. Sci., 53(1) (1964) p. 19-23	1-17 19-27 29-36
X	Chem. Abstr., vol. 60 (1964) (Columbus, OH, USA), abstract No. 1692c, Jerry E. Robertson et al. 'Hypotensives. VI. Disubstituted alkylenediamines and related compounds', J. Med. Chem., 6(6) (1963) p. 805-807	1-17 19-27 29-36
X	Chem. Abstr., vol. 60 (1964) (Columbus, OH, USA), abstract No. 4920f, L. Schusteritz et al. 'Structure and action of piperazine and ethylenediamine derivatives', Arzneimittel-Forsch., 9 (1959) p. 628-633	1-17 19-27 29-36
X	Chem. Abstr., vol. 53 (1959) (Columbus, OH, USA), abstract No. 12303e, Joseph L. Szabo et al. 'Heterocyclic diamines and salts', US2,876,236	1-17 19-27 29-36
X	Chem. Abstr., vol. 53 (1959) (Columbus, OH, USA), abstract No. 9251b, Joseph L. Szabo et al. 'Aliphatic diamines and their salts', US2,868,833	1-17 19-27 29-36
X	Chem. Abstr., vol. 53 (1959) (Columbus, OH, USA), abstract No. 8788d, Roy S. Hauslick et al. 'Diaralkylenediamine', US2,770,653	1-17 19-27 29-36
X	Chem. Abstr., vol. 51 (1957) (Columbus, OH, USA), abstract No. 7428i, Lee C. Cheney 'Purification of streptomycin', US2,767,168	1-17 19-27 29-36

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。